

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French

Die Behandlung hypertropher Verbrennungsnarben mittels fraktioniertem CO₂-Laser: Eine objektive Evaluation des Therapieerfolgs

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julian Emanuel Patrick Pötschke

aus Berlin

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Gerd G. Gauglitz, MMS

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med Andreas Frick

PD Dr. rer. biol. hum. Ronald Sroka

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Markus Reinholz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2019

Eidesstattliche Erklärung

Pötschke, Julian Emanuel Patrick

Name, Vorname(n)

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Die Behandlung hypertropher Verbrennungsnarben mittels fraktioniertem CO₂-Laser: Eine objektive Evaluation des Therapieerfolgs“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

LEIPZIG, 08.08.2019

PÖTSCHKE

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

1. Einleitung.....	6
1.1 Verbrennungen	6
1.1.1 Epidemiologie.....	6
1.1.2 Einteilung der Verbrennungsschwere.....	6
1.1.3 Aspekte der Akutbehandlung	9
1.1.4 Postakute Verbrennungsfolgen	10
1.2 Verbrennungsnarben	10
1.2.1 Grundlagen der Narbenbildung	11
1.2.2 Grundlagen überschießender Narbenbildung	12
1.2.3 Morphologie der Verbrennungsnarben.....	13
1.3 Aktuelle Behandlungsverfahren für Verbrennungsnarben	14
1.3.1 Kompressionstherapie.....	14
1.3.2 Externe Lokaltherapeutika.....	16
1.3.3 Intraläsionale Kortikosteroidinjektion.....	18
1.3.4 Operative Therapie.....	20
1.3.5 CO ₂ -Lasertherapie	21
2. Ziel der Arbeit	26
3. Methodik	29
3.1 Studiendesign und -ablauf	29
3.2 Patientenkollektiv	31
3.3 Fraktionierte CO ₂ -Laserbehandlung	32
3.3.1 Lumenis® Ultrapulse®	32
3.3.2 Erläuterung der gerätespezifischen Bezeichnungen	34
3.3.3 Verwendete Einstellungen.....	35
3.3.4 Perioperatives Management	38
3.4 Messmethoden und Evaluationsinstrumente	39
3.4.1 Fragebögen zur Narben- und Lebensqualitätsevaluation..	39
3.4.2 Technische Untersuchungsmethoden	44
3.5 Statistische Methoden.....	51
3.5.1 Auswertung der Daten.....	52
3.6 Anträge und Genehmigungen	52
4. Ergebnisse.....	53
4.1 Fragebögen	53
4.1.1 Vancouver Scar Scale (VSS)	53
4.1.2 Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ..	55
4.1.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	58
4.2 Technische Untersuchungsmethoden	61

4.2.1	Digitale Fotografie und Vectra X3	61
4.2.2	PRIMOS ^{pico}	62
4.2.3	Cutometer® dual MPA 580	66
5.	Diskussion	69
6.	Zusammenfassung	81
7.	Literaturverzeichnis	84
8.	Abbildungsverzeichnis	93
9.	Tabellenverzeichnis	96
10.	Veröffentlichung	97

1. Einleitung

1.1 Verbrennungen

1.1.1 Epidemiologie

Das Verbrennungstrauma zählt in westlichen Ländern zwar mittlerweile nicht mehr zu den Hauptunfallarten, ist allerdings weiterhin eine häufige und alltägliche Unfallform, durch die jährlich tausende Menschen zu Schaden kommen. Gemäß den Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE) wurden in deutschen Krankenhäusern 2014 im Rahmen der ICD Ziffern T20-T32 17282 individuelle Fälle von Verbrennung oder Verätzung kodiert. Mit knapp 5000 betroffenen Fällen machte der Bereich Schulter/Arm/Hand (ICD T22 und T23) fast ein Drittel der Fälle aus. Auf das Gesicht entfielen knapp 2000 Fälle.(1)

Besonders schwere Verbrennungsverletzungen werden in Brandverletzententren intensivmedizinisch betreut. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 1953 Patienten in deutschen Erwachsenenzentren aufgenommen. Knapp 70% davon waren männlich, 30% weiblich. In 65% der Fälle war ein häuslicher Unfall ursächlich, in 21% ein Arbeitsunfall, in 5% ein Suizidversuch und in 2% ein Verkehrsunfall; die restlichen Fälle verteilten sich auf andere Ursachen. Ein tödlicher Ausgang trat in 8,6% der Fälle ein. Die häufigste Ursache einer Verbrennung stellte mit 45% offenes Feuer dar, darauf folgten mit 26% die Verbrühung und mit 11% die Explosion.(2)

1.1.2 Einteilung der Verbrennungsschwere

Zur Beurteilung der Verbrennungsschwere sind einerseits die Ermittlung der betroffenen Körperoberfläche und andererseits das Ausmaß der Verbrennung, sprich deren Eindringtiefe nötig. Mithilfe etablierter klinischer Scores kann anschließend unter Beachtung weiterer Parameter die Verbrennungsschwere abgeschätzt werden.

1.1.2.1 Ermittlung der betroffenen Körperoberfläche

Die betroffene Körperoberfläche wird üblicherweise mit Hilfe der sogenannten „Neunerregel“ nach Wallace abgeschätzt und in Prozent angegeben. Hierbei beträgt im Hinblick auf einen erwachsenen Menschen die Oberfläche der Arme jeweils 9%, die Oberfläche der Beine jeweils 18%, die Oberfläche des Torsos 36% und die Oberfläche des Kopfes 9%. Die Handfläche macht circa 1% der Körperoberfläche aus.(3)

Mittlerweile kann mit Hilfe von Computerprogrammen, in die Fotos des Verbrennungsausmaßes eingespeist werden, die verbrannte Körperoberfläche (VKOF) noch genauer abgeschätzt werden. Dies kann zum Beispiel bei der Planung des Einsatzes von Hautersatzprodukten notwendig werden.(3)

Eine aktuelle Untersuchung zur Genauigkeit und Inter-Rater-Reliabilität der Software BurnCase 3D zeigte hierbei gute Ergebnisse für Standard-Modelle. Angemerkt wurde jedoch, dass weitere klinische Studien für genauere Aussagen zu pädiatrischen und übergewichtigen Patienten nötig sind.(4)

1.1.2.2 Gradeinteilung der Verbrennungstiefe

Die akuten Behandlungsstrategien, sowie die Folgeproblematik einer Verbrennungsverletzung hängen in hohem Maße von der Tiefe der Verbrennung ab, weshalb die korrekte Einschätzung in der Akutversorgung von größter Wichtigkeit ist. Die Verbrennungstiefe lässt sich wie folgt klassifizieren:

Grad 1

Verbrennungen ersten Grades imponieren durch ein stark ausgeprägtes Erythem, sowie ein ödematöses Aufquellen der Haut auf Basis einer kutanen Vasodilatation. Betroffen ist lediglich die Epidermis. In der Regel kommt es, nach einer Phase der Schuppung, im Rahmen einer Woche zum narbenfreien Abheilen der betroffenen Haut. Durch Freisetzung von Schmerzmediatoren kommt es nicht nur zu einem Dauerschmerz, sondern auch zu einem gesteigerten Schmerzempfinden im Bereich der Verbrennung.(3)

Grad 2a

Verbrennungen vom Grad 2a betreffen die komplette Epidermis und den oberflächlichen Teil der Dermis. Durch Hitzeschädigung der Blutgefäße in den Papillen der Dermis kommt es zur Exsudation eines serösen Sekrets und infolge dessen zur Bildung von Blasen. Diese vergrößern sich im Laufe der Zeit und konfluieren. Innerhalb von 10-14 Tagen erfolgt ausgehend von den tiefer gelegenen Hautanhangsgebilden die Reepithelialisierung und narbenfreie Abheilung des verbrannten Areals. Aufgrund freiliegender Nozizeptoren ist eine Verbrennung vom Grad 2a mit starken Schmerzen verbunden.(3)

Grad 2b

Bei Verbrennungen vom Grad 2b werden nicht nur die Epidermis, sondern auch große Teile der Dermis inklusive der Hautanhangsgebilde zerstört. Die Heilungsphase ist aufgrund der stark verzögerten Reepithelialisierung und erhöhter Fibroblastenaktivität mit der Bildung hypertropher Narben assoziiert. Durch Zerstörung der Organellen zur Reizempfindung und der kutanen Nervenendungen zeichnet sich eine Verbrennung dieser Art nicht nur durch eine variable Schmerzintensität aus, im Heilungsprozess kann es zudem zu neuropathischen Schmerzbildern, sowie Juckreiz kommen. Aufgrund erschwerter Selbstheilungsbedingungen und dem Potential einer pathologischen Narbenbildung ist eine adäquate chirurgische Sanierung des Befundes von großer Wichtigkeit.(3)

Grad 3

Die drittgradige Verbrennung zeichnet sich durch Zerstörung aller Hautschichten und einer möglichen Schädigung der darunterliegenden Strukturen aus. Es kommt zum Verlust sämtlicher kutaner Nervenstrukturen, wodurch die Wunde schmerzfrei ist. Kleine Läsionen heilen ausgehend von unverletztem umliegendem Gewebe unter starker Narbenbildung ab, größere Wundareale sind potentiell lebensbedrohlich und bedürften umgehender chirurgischer und gegebenenfalls intensivmedizinischer Versorgung. Um die Bildung hypertropher und kontrakter Narben sowie Wundinfektionen zu vermeiden, sind ein sorgfältiges Debridement und eine anschließende Defektdeckung wichtig. Auch

bei drittgradigen Verbrennungen kommt es durch insuffiziente Heilung der nervalen Strukturen häufig zu persistierenden neuropathischen Schmerzen und Juckreiz.(3)

1.1.2.3 Einteilung der Verletzungsschwere

Die Einteilung der Verletzungsschwere nach Verbrennungstrauma erfolgt im klinischen Alltag häufig mit Hilfe des Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). Erstmals 1982 von Tobiasen et al. publiziert, verwendet er die Faktoren Geschlecht, Alter, Inhalationstrauma, Verbrennung 3. Grades und die verbrannte Körperoberfläche und bildet daraus einen Index. Dieser ermöglicht die Abschätzung der Mortalitätswahrscheinlichkeit nach Verbrennungsverletzungen. Hierbei haben Patienten mit höherem Alter und Patienten mit einem großen Anteil verbrannter Körperoberfläche eine deutlich schlechtere Prognose.(5)

Wenngleich der ABSI nur eine Näherung darstellt und therapeutische Entscheidungen stets individuell getroffen werden müssen, hat sich die Genauigkeit des ABSI auch im Rahmen neuerer, kritischer Untersuchungen bestätigt.(6)

1.1.3 Aspekte der Akutbehandlung

Im Rahmen der akuten Behandlung von Verbrennungen sind zunächst die Reinigung der Wunde, eine zuverlässige Einschätzung der Verletzungsschwere, sowie die Dokumentation des Befundes (zur Verlaufsevaluation) notwendig. Im Falle zirkulärer Verbrennungen mit Einschränkung der Thoraxexkursion oder der Gefährdung der peripheren Perfusion von Extremitäten ist eine zeitnahe Escharotomie wichtig. Ergänzend zur medizinischen Grundversorgung des Patienten sollte ein feuchter Wundverband angelegt werden. Gängigerweise werden hier als antiseptischer Bestandteil Polyhexanid-haltige Salben oder Gels verwendet. Vom Einsatz gerbender und färbender Substanzen sollte abgesehen werden, da sie eine konsekutive Evaluation der Verbrennung am Folgetag erschweren oder unmöglich machen können. Im Rahmen der Re-Evaluation der Verbrennungsschwere an den Folgetagen wird dann der endgültige Therapieplan konzipiert. Wird eine Operation notwendig, so ist eine frühe Nekrektomie und Defektdeckung anzustreben. Bezüglich der Terminierung sollte die

Ausschwemmung des Großteils der Ödeme abgewartet werden. Bei noch nicht abschließend konsolidiertem Befund mit der Möglichkeit eines weiteren Abtiefens der Verbrennung/Verbrühung einerseits oder einer möglichen Abheilung andererseits kann jedoch auch weiter abgewartet werden, bis eine definitive Entscheidung getroffen wird. Bis dahin liegt der Fokus auf der Mobilisierung der Ödeme und der Wundversorgung mittels okklusiver feuchter Verbände. Im Anschluss daran erfolgt bei Bedarf schließlich die operative Abtragung des nekrotischen Gewebes und die Deckung des Wunddefekts mittels individuell passender Verfahren.(3)

1.1.4 Postakute Verbrennungsfolgen

Auch nach Abheilung von Verbrennungswunden haben Patienten noch mit den Konsequenzen dieser Verletzung zu kämpfen. Hierzu zählen unter anderem hypertrophe Narben und Kontrakturen. Gangemi und Kollegen berichten bei einer Kohorte von 703 Patienten mit insgesamt über 2400 Verbrennungsverletzungen, dass sich bei 540 (77%) infolge dessen pathologische Narben zeigten. Hypertrophe Narben allein wurden bei 310 (44%) Patienten festgestellt, Hypertrophe Narben in Assoziation mit Kontrakturen bei 196 (28%) und Kontrakturen allein bei 24 (5%).(7)

Auch in dieser Studie zeigte sich die bereits zuvor angesprochene, ausgeprägte Tendenz von hypertrophen Narben, sich mit der Zeit spontan zurückzubilden. Persistierende ästhetische und funktionelle Einschränkungen durch hypertrophe Narben, Kontrakturen und die veränderte Hautstruktur von abgeheilten Verbrennungsverletzungen führen jedoch vielfach zu einem weiteren Therapiebedürfnis.

1.2 Verbrennungsnarben

Flächige und hypertrophe Verbrennungsnarben sind für Patienten nicht nur aufgrund der ausgeprägten ästhetischen Einschränkungen stigmatisierend, sondern führen häufig auch zu erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen und beeinflussen die Lebensqualität der Betroffenen.

Zur Auswahl der bestmöglichen Therapie bedarf es detaillierter Kenntnis der Grundlagen der physiologischen und überschießenden Narbenbildung, sowie der Besonderheiten von Verbrennungsnarben.

1.2.1 Grundlagen der Narbenbildung

Wird bei einer Verletzung der Haut die tiefe Dermis mitgeschädigt, so kommt es zur Narbenbildung.(8, 9) Die Kaskade von Wundheilungs- und Narbenbildungsvorgängen lässt sich in mehrere Phasen einteilen: Hämostase und Gerinnungsphase, Entzündungsphase, Proliferations- und Reparaturphase, Neovaskularisations- und Angiogenese-phase, die Bildung von Granulationsgewebe und die abschließende Umbauphase.(10)

Unmittelbar im Anschluss an das Trauma kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskaden, einerseits durch aus dem Gewebe freigesetzte Faktoren (z.B. Gewebethromboplastin) über das extrinsische System, andererseits über Faktoren, die durch Verletzung des Gefäßendothels freigelegt werden, wie den von-Willebrand-Faktor über das intrinsische Gerinnungssystem, wodurch es zur Aktivierung von Thrombozyten kommt.(10) Während die Blutgerinnung für die Bildung eines Gerüsts zur Wundheilung sorgt, kommt es im Rahmen dieser Reaktion zur Freisetzung potenter Chemokine wie Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin-Like-Growth-Factor I (IGF-I), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor β (TGF- β) und anderen, die per Chemotaxis die Rekrutierung von Neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, Endo- und Epithelzellen, Mastzellen und Fibroblasten anregen.(11) In der Folge dieser Vorgänge kommt es durch das von Fibroblasten synthetisierte Gerüst aus Extrazellulärer Matrix (ECM), bestehend aus Procollagen, Elastin, Proteoglycanen und Hyaluronsäure, das durch Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) vermittelte Einsprossen von Gefäßen in dieses Granulationsgewebe und die durch Myofibroblasten bedingte Wundkontraktur langsam zum Übergang in die abschließende Reifephase der Narbenbildung.(8-11) In dieser kommt es schließlich zum Abbau überschüssiger Extrazellulärer Matrix. Zudem kann unreifes Kollagen Typ III in reifes Kollagen vom Typ I umgewandelt werden.(9)

Für gewöhnlich ist eine frische Narbe (Abbildung 1) gerötet und leicht erhaben, zudem zeigt sich eventuell ein Juckreiz. Im Laufe einiger Monate flachen Narben jedoch ab, verlieren häufig ihr Pigment und zeigen keine weiteren Symptome.(8)



Abbildung 1: Frische Narbe mit sichtbarem Narbenerythem und stellenweise leichter Erhabenheit nach dorsalem Zugang zum linken Hüftgelenk.

1.2.2 Grundlagen überschießender Narbenbildung

Eine überschießende Narbenheilung ist die Konsequenz einer gestörten Wundheilungskaskade, in der das Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Vorgängen empfindlich gestört ist.

Entzündungszellen in der Wunde sezernieren hierbei im Übermaß fibrogene Mediatoren wie TGF- β 1 und TGF- β 2, die zu einer erhöhten Produktion von Matrixmolekülen beitragen. Gleichzeitig führt das proinflammatorische Milieu zu einer verminderten Sekretion der regulatorisch wichtigen, den Abbau stimulierenden Matrixmetalloproteasen (z.B. MMP-9), sowie von TGF- β 3. Sowohl die Art der Immunantwort als auch die Schwere der Immunantwort, haben entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß der überschießenden Narbenheilung.

Eine Th2 dominierte Immunantwort hat eher eine überschießende Narbenheilung zur Folge, während eine Th1 Dominanz zu einer ausgeglicheneren Matrixproduktion führt.(8, 12)

Nachdem Verbrennungspatienten über bis zu drei Jahre nach dem Trauma eine hyperinflammatorische Stoffwechsellage zeigen, sind negative Auswirkungen auf die Wundheilung und eine verstärkte Narbenbildung möglich.(13)

1.2.3 Morphologie der Verbrennungsnarben

Verbrennungsnarben gehören zu den flächigen hypertrophen Narben, enthalten, eine entsprechende Prädisposition vorausgesetzt, jedoch bisweilen auch keloidale Anteile.(14) Ihr Erscheinungsbild wird von einer sehr unregelmäßigen Narbenoberfläche geprägt, die deutliche Niveauunterschiede zeigt. Verbrennungsnarben sind häufig gerötet und durchzogen von Einziehungen und Narbensträngen (siehe Abbildung 2). Durch deutliche Verhärtungen führen Verbrennungsnarben gerade bei gelenkübergreifender Ausdehnung zu Einschränkungen der Beweglichkeit, bei Befall des Gesichts sind Probleme bei Augen- und Mundöffnung und –Schließung häufig.

Da bei starken Verbrennungen häufig Hauttransplantationen nötig sind, kann auch dies Auswirkungen auf die Narbenbildung haben. Durch die aktive Entzündungsreaktion mit Anwesenheit proinflammatorischer Mediatoren kommt es häufig zu einer hypertrophen Einheilung der verwendeten Hauttransplantate. Dadurch fallen oft hypertrophe netzartige Narben auf, die durch gemesshte Spalthaut verursacht werden.



Abbildung 2: Verbrennungsnarbe am lateralen Hals mit deutlichem Erythem, hypertrophen Narbensträngen, sowie Kontrakturen, die bei Kopfdrehung bewegungseinschränkend wirken. Die Struktur des verwendeten Spalthauttransplantats ist aufgrund der hypertrophen Einheilung sichtbar und spürbar erhaben.

1.3 Aktuelle Behandlungsverfahren für Verbrennungsnarben

1.3.1 Kompressionstherapie

Die Druck- und Kompressionsbehandlung von Keloiden und hypertrophen Narben wird seit den 1970er Jahren angewendet. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht vollständig verstanden, man geht aber davon aus, dass es durch die Kompression zu einer Verminderung der kapillären Perfusion kommt. Man nimmt an, dass es dadurch zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Narbengewebes und damit einhergehend auch zu

einer vermehrten Apoptose der Fibroblasten im Narbengewebe kommt. Dies soll zu einer verminderten fibrogenen Reaktion im Gewebe und somit zu einer Abflachung der Narbe führen.(8, 15)

Je nach Lokalisation der Narben kommen Kompressionsbinden, -stulpen, -mieder, -anzüge oder für schwer zugängliche Stellen, wie die Ohren, Kompressionsclips oder -schienen zum Einsatz. Generell sollte eine Kompressionstherapie so früh wie möglich begonnen werden, nach Operationen beispielsweise sofort mit Eintritt der vollständigen Reepithelisierung. Die benötigte Kompressionsstärke beträgt zwischen 20 und 30mmHg, was Kompressionsklasse II entspricht. Die Anwendung sollte nach Möglichkeit 24 Stunden täglich betragen und über einen Zeitraum von 6-24 Monaten fortgeführt werden.

Die Nebenwirkungen einer Kompressionsbehandlung schließen Schweißbildung, Schwellung von Extremitäten, Dermatitis, sowie Erosionen und Ulzerationen im Bereich der behandelten Areale ein. Zudem ist eine Kompressionsbehandlung für den Patienten häufig belastend, da die Behandlung rund um die Uhr und für einen sehr langen Zeitraum durchgeführt werden muss. Auch die Kosten für speziell angefertigte Kompressionskleidung sind bisweilen sehr hoch.(15)

Zur Behandlung von Verbrennungsnarben wird die Kompressionstherapie seit vielen Jahren standardmäßig verwendet. Jedoch beruht dies primär auf empirischen Erfahrungswerten und weniger auf Ergebnissen von hochwertigen Studien.(16) Es konnte gezeigt werden, dass hypertrophe Narben besser auf hohen (20-25mmHg) als auf niedrigen (10-15mmHg) Druck ansprechen und dass die Drucktherapie deutlichere Ergebnisse bei moderater bis schwerer hypertropher Narbenbildung zeigt, als bei weniger ausgeprägten Befunden. (17, 18)

Dennoch ließ sich im Rahmen einer Metaanalyse kein allgemeiner Benefit durch eine Kompressionsbehandlung bei pathologischen Narben nachweisen. Zwar lässt sich die Narbenhöhe in geringem Maße beeinflussen, die klinische Signifikanz dieses Ergebnisses wird jedoch infrage gestellt, insbesondere, wenn sie den potenziellen Nebenwirkungen und den Kosten der Behandlung

gegenübergestellt wird. Es werden daher weitere Studien benötigt um einen vorteilhaften Effekt der Kompressionsbehandlung nachzuweisen.(19)

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinien zur Behandlung von Keloiden und hypertrophen Narben kann eine Kompressionsbehandlung für sehr ausgedehnte Narben, wie etwa Verbrennungsnarben, aber empfohlen werden.(15) Auch die aktuellen internationalen Leitlinien zur Behandlung pathologischer Narben empfehlen die Kompressionstherapie für Verbrennungsnarben.(14) Die AWMF Leitlinien zur Behandlung thermischer und chemischer Verletzungen empfehlen zudem die Nachbehandlung von tiefen Verbrennungen, Verbrühungen und Verätzungen mittels Kompressionstherapie.

1.3.2 Externe Lokaltherapeutika

1.3.2.1 Silikonhaltige Externa

In Form von silikonhaltigen Wundauflagen und Gels existiert eine schmerzfreie Therapie- und Präventionsmöglichkeit für Keloide und hypertrophe Narben.

Obwohl der Wirkmechanismus hinsichtlich silikonhaltiger Therapeutika nicht vollkommen geklärt ist, wird davon ausgegangen, dass durch die Okklusion eine Normalisierung des transepidermalen Wasserverlusts (transepidermal water loss = TEWL) bewirkt werden kann. Im Stratum corneum resultiert daraus ein von Keratinozyten initiiertes Signaleffekt auf die Fibroblasten, wodurch deren Aktivität reduziert wird.(15)

Silikonhaltige Präparate sind als Gels, Cremes, Sprays und in Form verschiedener Wundauflagen verfügbar. In der Regel wird für Wundauflagen eine Anwendung für 12-24 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von 12-24 Wochen empfohlen.(15)

Silikonhaltige Wundauflagen finden vor allem in der Prävention von pathologischer Narbenbildung, als unmittelbare Maßnahme nach erfolgter initialer Wundheilung, ihre Anwendung. Studien zeigten diesbezüglich einen positiven Einfluss hinsichtlich der Prävention überschießender Narbenbildung.(20, 21)

In Bezug auf die Behandlung von Verbrennungsnarben konnte in mehreren klinischen Arbeiten gezeigt werden, dass die Anwendung von Silikonprodukten zu einer signifikanten Verbesserung der Narbenparameter Dicke, Rötung und Geschmeidigkeit führt. Aktuelle klinische Metaanalysen schätzen auf Basis entsprechender Daten die Evidenzlage zur Effektivität silikonhaltiger Externa als positiv ein.(22, 23)

Cochrane Metaanalysen aus dem Jahr 2006 und 2013 kamen zu dem Schluss, dass silikonhaltige Wundauflagen in signifikantem Maße sowohl die Inzidenz pathologischer Narbenbildung bei anfälligen Patienten senken als auch in signifikantem Maße die Narbenelastizität verbessern. Bemängelt wurde jedoch durchweg die Anfälligkeit der entsprechenden Studien für Bias, weshalb für ein abschließendes Urteil hinsichtlich dieser Therapie- und Präventionsmaßnahme weitere Studien nötig sind.(8, 15, 24, 25)

In den aktuellen internationalen Leitlinien zur Behandlung pathologischer Narben wird die Verwendung von silikonhaltigen Externa nach Verbrennungen als Erstlinientherapie zur Vermeidung überschießender Narbenbildung empfohlen. Ein Beginn der Maßnahmen unmittelbar nach stabiler Reepithelialisierung ist anzustreben.(14)

1.3.2.2 Zwiebelextrakt (Extractum cepae)

Zur Behandlung und zur Prävention pathologischer Narben kommt auch Zwiebelextrakt (Extractum Cepae) in Kombinationspräparaten zusammen mit Heparin und Allantoin zum Einsatz. Es wirkt anti-inflammatorisch, hat bakterizide Eigenschaften und hemmt die Proliferation von Fibroblasten. Hinsichtlich des Wirkmechanismus' werden eine Induktion von Matrixmetalloprotease I (MMP-I), sowie eine Inhibition des TGF- β /SMAD-Signalwegs diskutiert.(15)

Zur Anwendung wird in den deutschen S2k Leitlinien zur Behandlung pathologischer Narben täglich eine mehrmalige Applikation des topischen Präparats, verbunden mit einer Massage der Narbe, empfohlen. Bei festen, älteren Narben kann auch eine Okklusionsbehandlung erwogen werden. Mit der

Anwendung kann begonnen werden, sobald eine vollständige Reepithelialisierung erreicht wurde.(15)

Sowohl tierexperimentelle, als auch klinische Studien beschreiben im Hinblick auf das Potential für Prävention und Therapie von pathologischen Narben durch zwiebelextrakthaltige Externa positive Ergebnisse.(26, 27) Es existiert in diesem Zusammenhang jedoch keine einheitliche und zufriedenstellende Studienlage. Die Wirksamkeit von Extractum Cepae ist daher bis jetzt nicht zufriedenstellend belegt.(15)

1.3.3 Intraläsionale Kortikosteroidinjektion

Die intraläsionale Injektion mit Kortikosteroiden ist seit ihrem Aufkommen in der Mitte der 60er Jahre eine der ältesten und am weitesten verbreiteten Maßnahmen zur Behandlung und Prävention von pathologischen Narben.(8) Nachdem sich auch in flächigen Verbrennungsnarben bisweilen keloidartige Wucherungen oder aktive hypertrophe Narbenstränge zeigen, kann hier die Behandlung mittels intraläsionaler, anti-entzündlich wirkender Steroidinjektion erwogen werden.

Der Wirkmechanismus von Kortikosteroiden beruht auf der Unterdrückung von inflammatorischen Prozessen in der Narbe. Sie unterdrücken zudem die Bildung von Glukosaminoglykanen und Kollagenen, sie reduzieren die Proliferation von Fibroblasten und senken die Expression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) im behandelten Gebiet, wodurch es zu verminderter Vaskularisierung kommt. Zusätzlich wird über die Inhibition der Produktion von α 2-Makroglobulin, einem Inhibitor von Kollagenasen, der Ab- und Umbau der Kollagenstruktur stimuliert.(28, 29)

In der Praxis wird vor allem Triamcinolonacetonid (TAC), in Konzentrationen von 10 bis 40mg/ml, verwendet, entweder pur oder verdünnt mit 0,9% NaCl oder Lidocain 1:2 bis 1:4. Es sollten maximal 5mg/cm² injiziert werden. Die Injektion selbst erfolgt ausschließlich intraläsional, wobei ein Abblassungseffekt der Haut eine ausreichende Injektion signalisiert. Weitere Injektionen erfolgen im Abstand von drei bis vier Wochen, wobei aktuelle Studien suggerieren, dass eine Steigerung der Wirkstoffkonzentration zu einem verminderten Auftreten der pathologischen Narbenbildung führen kann. Die Kortikosteroidinjektion kann

durch vorhergehende Kryotherapie (zweimalige zehnstündige Anwendung im offenen Sprühverfahren mit flüssigem Stickstoff) ergänzt werden. Die Kryotherapie führt durch die Bildung kutaner Ödeme zusätzlich dazu, dass die Injektion für den Behandler leichter ist. Die Kälte führt zudem zu verminderter Durchblutung und einer geringeren Sauerstoffkonzentration im behandelten Gewebe und zeigt durch die so induzierte Zellschädigung synergistische Effekte zur Injektionsbehandlung und verbessert deren Effektivität.(30)

Die Ansprechrate nach der Behandlung ist mit 50-100% sehr variabel, zudem liegt die Quote für ein Wiederauftreten der ursprünglichen Problematik bei 9-50%.(31)

Die Injektionsbehandlung ist schmerzhaft, was besonders bei multiplen Läsionen nicht unerheblich ist. Hier kann eine Vorbehandlung mittels lokaler Betäubung, etwa durch Lidocain-haltige Cremes, erwogen werden. Zudem ist die exakte intraläsionale Injektion wichtig, da eine zu superfizielle Injektion zur Bildung von Teleangiektasien und permanenten Pigmentierungsstörungen - die gerade bei Patienten mit dunklerem Hauttyp sehr auffällig sein können - führen kann. Eine zu tiefe Injektion wiederum kann eine Atrophie der Subkutis nach sich ziehen.(8, 15, 32)

Systemisch betrachtet ist die Anwendung von intraläsionalen Kortikosteroiden bei Erwachsenen unproblematisch, für die Behandlung von Kindern sind in der Literatur jedoch mehrere Fälle von Cushing-Syndromen beschrieben. Man sollte deshalb gerade bei Kindern darauf achten nicht mehr als 30mg Triamcinolon pro Monat zu injizieren und in der Zeit nach der Behandlung ein verstärktes Augenmerk auf das Auftreten von Nebenwirkungen legen, um Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln zu können.(33)

In der Behandlung von flächigen hypertrophen Verbrennungsnarben ist die Behandlung mit intraläsionalen Kortikosteroiden nicht zu empfehlen. Sollten jedoch einzelne Narbenstränge Aktivität zeigen, sowie mit Symptomen wie Schmerz und Juckreiz einhergehen oder im Bereich der Narbenfläche einzelne keloidartige Wucherungen auftreten, so kann entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlungen für lineare hypertrophe Narben und Keloide diese Form der Behandlung als Zweit- bzw. Erstlinientherapie empfohlen werden.(14)

1.3.4 Operative Therapie

Die operative Versorgung von Verbrennungsnarben erfolgt sehr häufig und stellt den Goldstandard in der Therapie von Verbrennungsnarben dar. Kontrakte Narbenstränge können exzidiert werden oder durch Z- oder W-Plastiken aufgelöst werden. Dies ist vor allem bei stark funktionell einschränkenden Narben indiziert, um eine schnelle Mobilisation zu gewährleisten und Folgeschäden sowie dauerhafte Bewegungseinschränkungen zu vermeiden. Flächiges Narbengewebe kann außerdem exzidiert werden und die resultierenden Wunddefekte mit gesundem Gewebe gedeckt werden. Dies kann im Rahmen von Hauttransplantationen (Spalthaut oder Vollhaut), lokalen, gestielten und Fernlappenplastiken erreicht werden. Hierbei kommen häufig auch Gewebeexpander zum Einsatz, um präoperativ die Spenderhautareale zu vergrößern und so die plastische Deckung zu erleichtern oder überhaupt erst zu ermöglichen.

Je nach Ausmaß des Eingriffes können die Operationen in Lokalanästhesie durchgeführt werden, etwa bei kleinflächigen Z-Plastiken. Große Fernlappenplastiken sind mit einem großen operativen und anästhesiologischen Aufwand verbunden und müssen auch postoperativ aufwendig versorgt werden. Viele Patienten werden nach großflächigen Verbrennungen immer wieder im Rahmen von Narbenkorrekturen operiert.

Die möglichen Komplikationen der operativen Behandlung sind abhängig vom individuellen Eingriff und können zusätzlich zu den allgemeinen chirurgischen Komplikationen, wie Wundinfektionen, (Nach-)Blutungen, überschießender Narbenbildung und Verletzung von Strukturen im Operationsgebiet (Gefäße, Nerven, Sehnen, Muskeln) auftreten. Während kleine Narbenkorrekturen häufig ambulant durchgeführt werden können und nur mit geringen Kosten und Stress für den Patienten verbunden sind, bedeuten größere Narbenkorrekturingriffe mit Lappenplastiken und komplexen Hauttransplantationen häufig längere stationäre Aufenthalte.

Bei tiefen Verbrennungen stellt die operative Versorgung zudem einen Grundpfeiler der Primärversorgung dar. Tiefe, 2b und drittgradige Verbrennungen werden nach Feststellung der endgültigen Flächen- und Tiefenausdehnung

tangential – oder bei großer Verbrennungstiefe – epifaszial nekrektomiert und anschließend mittels Spalthaut gedeckt. Diese wird üblicherweise durch den Vorgang des ‚Meshens‘ netzförmig gestanzt, um die Oberfläche des Transplantats zu vergrößern. Hiermit kann das ursprüngliche Transplantat bis auf eine Größe von 1:3 vergrößert werden. Üblich sind am Körper Mesh-Dimensionen von 1:1,5, wohingegen für die Transplantation an den Händen ein Verhältnis von 1:1 genutzt wird. Bei besonders großflächigen Verbrennungen kommt das Transplantationsverfahren nach Meek zum Einsatz.(34) Hiermit sind Vergrößerungen der ursprünglich entnommenen Transplantate bis zu einem Verhältnis von 1:9 möglich(35). Die Option große Wundflächen mit wenig Ausgangsmaterial zu bedecken, geht hier mit einer deutlich verlängerten Einheilungszeit einher. Aufgrund des netz-, waben- oder rasterartigen Musters der transplantierten Haut, kann dieses auch nach der Einheilung noch gut nachvollzogen werden. Dies wird ästhetisch oft als sehr störend wahrgenommen. (36) Spalthauttransplantate haben zudem eine deutliche Tendenz zur hypertrophen Einheilung. In der Verbrennungsmedizin wird von Patienten daher nicht nur die Korrektur von problematische Verbrennungsnarben, sondern auch von flächigen, hypertrophierten Spalthautarealen gewünscht.

1.3.5 CO₂-Lasertherapie

Der Kohlenstoffdioxid oder CO₂-Laser wurde in den 1960er Jahren eingeführt. Es handelt sich hierbei um einen Laser mit einer Wellenlänge von 10600nm, der somit Licht im Infrarotbereich emittiert. Die vom Laser emittierte Energie wird im Gewebe vorwiegend durch das Wasser absorbiert, wobei es bei den, durch den Laser applizierten, hohen Energien zu einer Vaporisation von wasserhaltigem Gewebe kommt.

Die thermische Wirkung des Lasers sorgt über die Vaporisation hinaus zu weiteren Gewebeeffekten, die sich graduell in der Umgebung des behandelten Gewebes fortsetzen. Unmittelbar im Anschluss an die Verdampfungszone, in der Gewebe abgetragen wird, kommt es zur Karbonisation mit Schwärzungseffekten. Daran anschließend kommt es zu einer Koagulation des Gewebes mit einer Schrumpfung und einem Flüssigkeitsverlust des Gewebes, in den weniger

erhitzten Bereichen denaturieren Proteine und in den Randbereichen kommt es zu einer passageren Aufwärmung des Gewebes.

Das Ausmaß dieser Effekte ist bei gepulsten Lasern abhängig von der Energiedichte (Laserfluenz in J/cm^2) und der Einwirkungszeit (siehe Abbildung 3). Für eine effektive Gewebevaporisation unter möglichst maximaler Schonung des umgebenden Gewebes sollte somit eine ausreichend hohe Energiedichte bei möglichst geringer Pulsdauer gewählt werden.

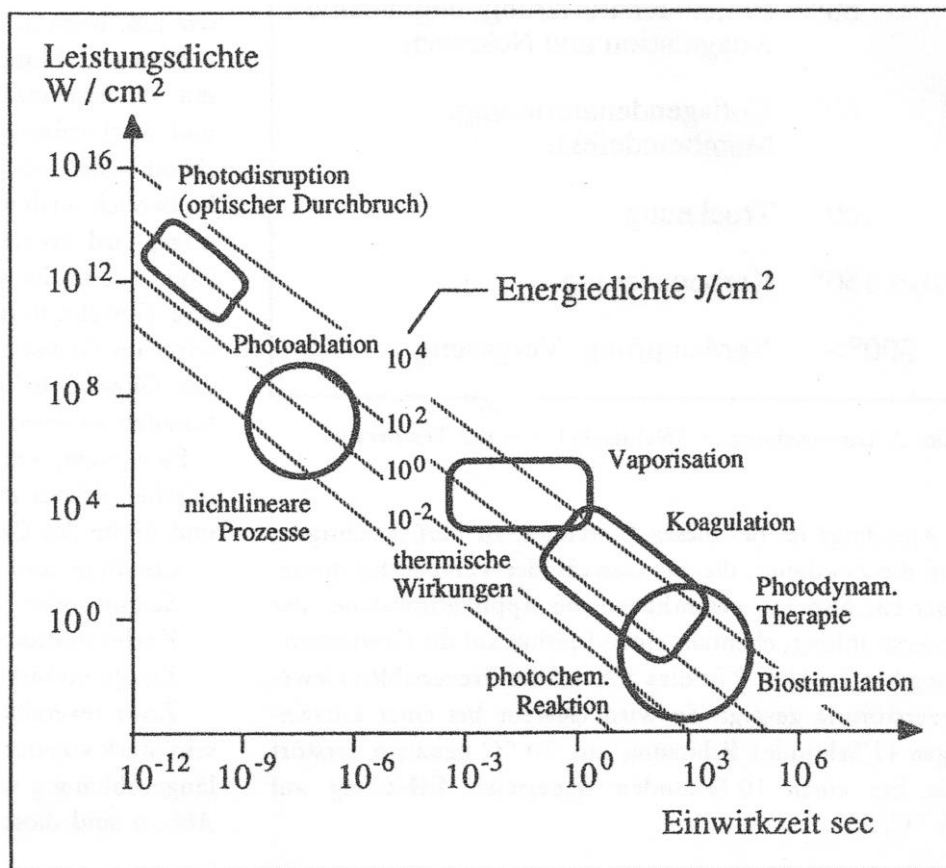


Abbildung 3: Leistungsdichte-Pulsdauer Diagramm zur Illustration der Lasergewebewirkung, Quelle: Angewandte Lasermedizin, Hans-Peter Berlien und Gerhard J. Müller, ecomed-Storck GmbH, 1988, Loseblattsammlung, Kapitel I – 3.5 Thermische Wirkungen

Initial kam der CO_2 -Laser als Dauerstrichlaser (cw Laser = continuous wave Laser) auf den Markt. Hierbei erfolgt die Energieabgabe kontinuierlich. Auf einen schmalen Punkt fokussiert wurde dieser Laser somit als effektives Schneidewerkzeug verwendet, der durch die hohe Energie am Anwendungsort Gewebe effektiv vaporisiert und durch die Hitzewirkung in der Umgebung durch den Karbonisations- und Koagulationssaum Blutgefäße verschließt. Nachdem

auch der Abbrand (das heiße Vaporisat im Behandlungsgebiet) Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat, da es durch die Hitzewirkung die Karbonisations- und Koagulationseffekte unterstützt, empfiehlt sich beim Schneiden eine Gasspülung. In stark karbonisiertem und koagulierte Gewebe befindet sich weniger Wasser, welches die Laserenergie absorbiert. Die Schneideleistung des cw CO₂-Lasers erhöht sich damit je geringer die peripheren Hitzeschäden im Gewebe sind. Wird zum Schneiden eine Gasspülung verwendet, kann somit die Laserleistung reduziert werden und es kommt zu einer geringeren Hitzeschädigung des umgebenden Gewebes. (37)

Dies stellt einen Unterschied, etwa zum eigentlich nicht-ablativ arbeitenden Neodym YAG Laser dar, der üblicherweise bei 1024 oder 1318nm verwendet wird, welcher in karbonisiertem Gewebe eine erhöhte Energieabsorption zeigt und dadurch entweder im non-contact Verfahren an vorab karbonisiertem Gewebe zum Schneiden verwendet werden kann, oder mithilfe einer geschwärzten Laserfaser im contact Verfahren durch die hohe Hitzeentstehung Gewebe verdampft und somit zum Schneiden verwendet werden kann. Verwendet wird diese Fähigkeit des Nd:YAG Lasers etwa in der Thoraxchirurgie zur Resektion von Lungenmetastasen unter gleichzeitiger Koagulation und Versiegelung des Lungenparenchyms.(38)

Eine Weiterentwicklung der Dauerstrichanwendung beim CO₂-Laser stellt das gepulste Verfahren dar. Hierbei wird die Laserenergie mit, in der Regel durch die Geräteeinstellung festlegbaren Intervallen hinsichtlich der Expositionsdauer und der Wiederholungsfrequenz, appliziert. Durch die Variabilität der Pulsdauer in Verbindung mit der applizierten Laserenergie pro Fläche kann effektiv die Laser-Gewebewirkung dosiert und der Indikation entsprechend angepasst werden. Ist für eine tiefe Gewebeablation eine effektive Blutstillung notwendig, so sollten die Lasereinstellungen einen entsprechenden Koagulationseffekt ermöglichen. Durch die Entwicklung sehr kurz gepulster Laser (super- und ultragepulst), die mit hohen Energien arbeiten, konnte die periphere Hitzewirkung und damit die Nebenwirkungen sowie die Heilungsdauer im Rahmen der Laseranwendung deutlich reduziert werden, während die Effektivität der Gewebeablation beibehalten werden konnte. Während der cw-CO₂-Laser noch einen ausgeprägten Saum an thermaler Schädigung im Gewebe hinterließ, der zudem

in Form und Ausprägung höchst variabel, da abhängig von der Handstückführung durch den Behandler war, ermöglichen immer kürzer gepulste Laser eine zunehmend kontrollierte, gleichmäßigere und sicherere Behandlung mit deutlich reduzierter thermaler Schädigung des umgebenden Gewebes.(39, 40) So konnte nicht nur sichergestellt werden, dass die Behandlung mit minimaler Narbenbildung einhergeht, auch die Präzision beim Einsatz des CO₂-Lasers konnte dadurch verbessert werden. Durch seine Eigenschaften ist der CO₂-Laser so zum Goldstandard für die Abtragung von Weichgewebe geworden und findet dadurch nicht nur im dermatologischen Bereich Anwendung.(41)

Durch die Entwicklung fraktioniert arbeitender Laser wurde die Rekonvaleszenzzeit nach der Behandlung, sowie die Schwere der Nebenwirkungen noch einmal deutlich verbessert, während hinsichtlich der Effektivität nur leichte Einbußen festzustellen sind. Bei der fraktionierten Behandlung wird die Lasersäule rasterförmig in zahlreiche kleinere Strahlen aufgeteilt. Dies hat zur Folge, dass bei Behandlung intakte Hautinseln zwischen den einzelnen sogenannten mikrothermalen Behandlungszonen (microthermal treatment zones = MTZ) verbleiben, von denen ausgehend eine schnelle Wundheilung möglich ist (siehe Abbildung 3). Dies stellt einen Unterschied zu den nichtablativen, abtragenden Lasern dar, wo eine lückenlose oberflächliche Abtragung erfolgte und die Reepithelialisierung der Wunde anschließend vom Wundrand oder von in der Tiefe erhaltenen Hautanhangsgebilden ausging. Im Gegensatz zur Dauerstrichanwendung oder auch den gepulsten Lasern, wo entweder das Schneiden oder das Abtragen von Gewebe im Vordergrund stand, ermöglicht das fraktionierte Behandeln bei entsprechender Energieleistung Eindringtiefen, welche die gezielte Behandlung der tiefen Dermis ermöglichen, um hier Gewebeumbauprozesse anzustoßen, ohne dafür großflächig die darüber liegende Epithelbarriere eröffnen zu müssen. Dies war zuvor nicht möglich.(42)

Die Behandlung mit dem CO₂-Laser erfolgt nach lokaler Betäubung mittels eines topischen Anästhetikums oder wahlweise in Lokalanästhesie oder Vollnarkose. Die Applikation der Laserstrahlung erfolgt durch unterschiedliche Handstücke. Während zum Schneiden aber auch für die oberflächliche Gewebeablation Fokussierhandstücke mit schmalen (<1mm, zum Schneiden) und flächigeren (2-5mm, zum Abtragen) Spotgrößen verwendet werden, existieren auch

Scannersysteme. Hier wird die Laserenergie in Form von vorgegebenen oder frei konfigurierbaren Mustern appliziert, was eine einheitliche Applikation der Laserenergie ermöglicht. Bei fraktioniert arbeitenden Geräten kann häufig die Dichte der Laserapplikation bestimmt werden, um so die Behandlungseffektivität auf der einen Seite und auf der anderen Seite die Hitzewirkung im Gewebe kontrollieren zu können. Durch Anpassung der Mustergröße wird die Behandlung unterschiedlich grober oder feiner anatomischer Strukturen erleichtert.

Im Anschluss an die Behandlung ist mit einem Nässen der Wunden, Rötung, und Krustenbildung zu rechnen. De- und Hyperpigmentierung sind ebenso mögliche Folgen. Zusätzlich kann es auch zu einer viralen oder bakteriellen Superinfektion des behandelten Areals kommen. Ein konsequenter Sonnenschutz ist zu beachten.(15, 41)

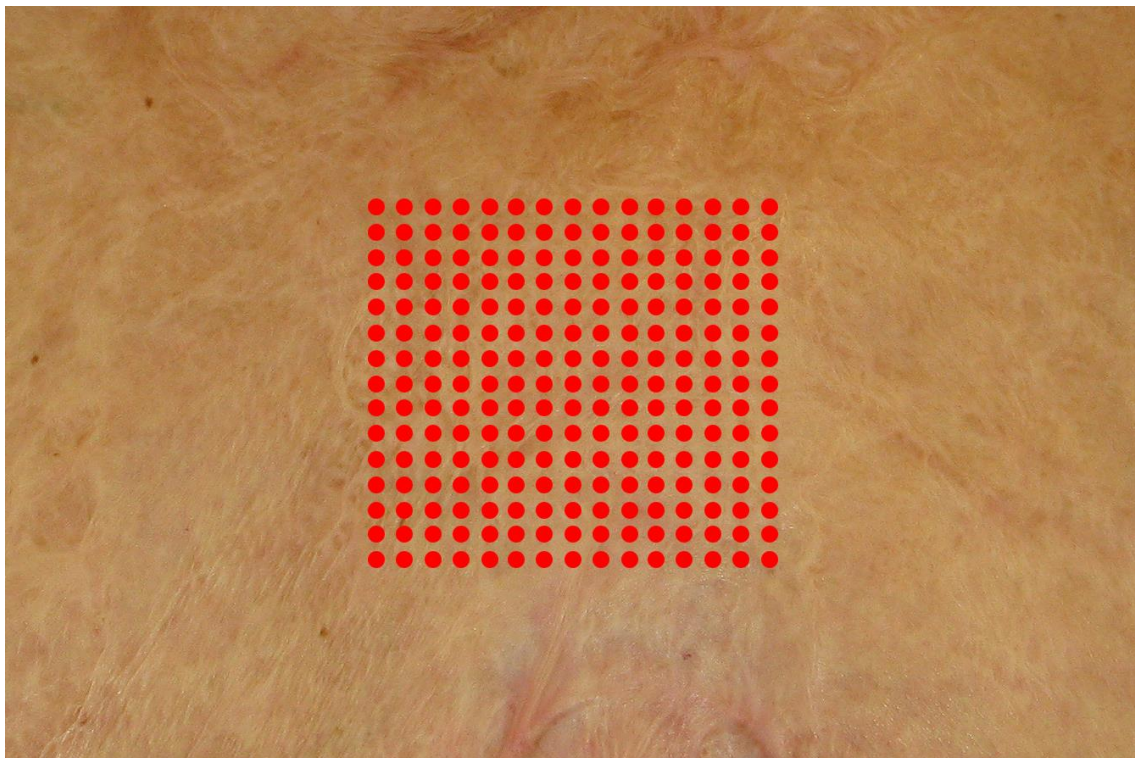


Abbildung 4: Mikrothermale Behandlungszonen (rot) in schematischer Darstellung mit dazwischen verbleibenden, unberührten Hautinseln

Nachdem in experimentellen Studien nachgewiesen werden konnte, dass die fraktionierte Photothermolyse positive Auswirkungen auf die Kollagenarchitektur der Haut, sowie die Konzentration von Hitzeschockproteinen, Matrixmetalloproteasen und unterschiedlichen Wachstumsfaktoren wie TGF- β 2

und 3 hat, wurden in mehreren klinischen Pilotstudien Verbesserungen der Qualität von Verbrennungsnarben gezeigt.(43-50) Im Speziellen zeigt sich hier in der initialen Phase nach der Laserbehandlung eine deutliche Konzentrationszunahme der Hitzeschockprotein-70 Familie, welche für circa 1 Woche nach der Behandlung anhält. Diese Hitzeschockproteine sind unter anderem in Keratinozyten und Fibroblasten enthalten und ihre Wirkung wird durch die Hitzeentwicklung der Laserbehandlung induziert, woraus schließlich die Einleitung der Wundheilungs- und Remodellingkaskade zu resultieren scheint.(51) Aus diesem Grund sind Hitzeschockproteine Bestandteil der aktuellen Forschung, umso genauer zu erörtern, wie fraktionierte Photothermolyse Umbauvorgänge des dermalen Gerüsts beeinflusst.

Der Anstoß dermalen Umbauvorgänge stellt einen großen Erfolg der fraktionierten Behandlung dar, nachdem zuvor ein gezieltes Erreichen der tiefen Dermis zur Stimulation eines Narbenumbaus vor der fraktionierten Laserbehandlung in diesem Umfang nicht möglich war.

Auch wenn bisher viele Studien auf unkontrollierten Studiendesigns basierten und meist zudem keine standardisierten Einstellungen verwendet wurden, wird die fraktionierte CO₂-Laserbehandlung als vielversprechende Behandlungsmöglichkeit bei flächigen hypertrophen Verbrennungsnarben in den aktuellen Leitlinien empfohlen.(14, 52)

2. Ziel der Arbeit

Verbrennungsnarben sind für betroffene Patienten enorm belastend. Sie sind ästhetisch stark entstellend, vor allem, wenn sie an offen exponierten Körperarealen, wie dem Gesicht lokalisiert sind. Hinzu kommen ausgeprägte funktionelle Einschränkungen durch Narbenstränge und Kontrakturen. Verbrannte Haut zeigt häufig eine deutlich erniedrigte Elastizität bei einer deutlichen Zunahme der Hautfestigkeit im Vergleich zu gesunder Haut. Dies kann, gerade bei gelenknahen Narben zu einer verminderten Beweglichkeit führen.

Verbrennungsnarben zeigen zudem häufig eine unruhige Hautstruktur und fehlende Hautanhangsgebilde reduzieren die Fähigkeit der Haut zur Rückfettung

deutlich. Dadurch kommt es zu einer verminderten Widerstandsfähigkeit der Haut, vor allem bei häufiger Beanspruchung.

Zusätzlich leiden Patienten mit großflächigen Verbrennungsnarben unter signifikanten psychologischen Beeinträchtigungen. Sie fühlen sich in ihrem eigenen Körper nicht mehr wohl und leben mit einer stark reduzierten Lebensqualität.

Seit kurzer Zeit steht für die Behandlung hypertropher Verbrennungsnarben mit dem fraktionierten CO₂-Laser eine neue, vielversprechende Option zur Verfügung, die bereits in den internationalen Leitlinien für die Behandlung von pathologischen Narben empfohlen wird. In der Behandlung der Narben steht die Laserbehandlung nicht in Konkurrenz zu aktuell bestehenden Verfahren, sondern ergänzt diese vielmehr und bietet Patienten eine neue, zusätzliche Behandlungsoption zur Verbesserung der Narbenqualität.

Aktuell beruht diese Empfehlung jedoch nur auf einigen wenigen Pilotstudien. Bis dato existiert keine systematische, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit des fraktionierten CO₂-Lasers für diese Indikation und die genauen Auswirkungen der Therapie auf das Relief, die Festigkeit und die Elastizität der Verbrennungsnarben sind nicht ausreichend mithilfe objektiver Messverfahren erforscht.

Im Rahmen dieser Dissertation soll daher durch ein kontrollierten Studiendesigns, einen systematischen Therapieplan mit möglichst einheitlichen Behandlungsparametern und mithilfe moderner, objektiver Messverfahren sowie zeitgemäßer Fragebögen eine genaue Erforschung des Therapiepotentials des fraktionierten, ablativen CO₂-Lasers für die Behandlung von flächigen, hypertrophen Verbrennungsnarben erfolgen. Ziel ist es, den Einfluss der Behandlung auf die Entwicklung von Parametern wie Narbenfestigkeit und –relief exakt zu bestimmen. Zusätzlich von Interesse sind die Veränderung der subjektiven Narbenbeurteilung durch Untersucher und Patienten, sowie der Lebensqualität der behandelten Patienten.

Die Erhebung dieser Daten ist notwendig, um die Behandlungseffektivität des fraktionierten CO₂-Lasers zu überprüfen. Dadurch soll der Grundstein für die

Entwicklung von Behandlungsplänen gelegt werden umso Patienten mit ausgeprägten Verbrennungsnarben zukünftig eine zuverlässige Behandlungsoption bieten zu können.

3. Methodik

3.1 Studiendesign und -ablauf

Zu Beginn der Studie erfolgte zunächst die Rekrutierung der Patienten über die Narbensprechstunde der Universitätsklinik für Dermatologie in der dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und über das Patientenkollektiv des Verbrennungszentrums der Klinik für Plastische, Rekonstruktive, Hand- und Verbrennungschirurgie am Klinikum Bogenhausen in München.

Die Einschlusskriterien für die Studie lauteten:

- Verbrennungsnarbe oder andere flächige hypertrophe Narben
- Narbenalter > 1,5 Jahre
- Patientenalter \geq 18 Jahre
- Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach Aufklärung liegt vor
- Hauttyp I bis IV nach Fitzpatrick (Hauttyp V und VI können mit PRIMOS^{pico} nicht gemessen werden)
- keine weiteren Therapiemaßnahmen im geplanten Behandlungs- und Beobachtungsgebiet für die Dauer der Studie

Die Ausschlusskriterien beinhalteten:

- Unverträglichkeit oder Allergie bezüglich lokaler Betäubungsmittel
- Akute oder chronische Entzündung der zu behandelnden Narben
- Bekannte Immunschwäche
- Teilnahme an anderen klinischen Studien

Vor Beginn der Studie wurde ein 10cm mal 10cm großes Narbenareal als Behandlungsareal im Rahmen der Studie festgelegt, sowie ein größenidentisches Areal mit vergleichbarem Narbenbild in unmittelbarer Nähe als Kontrollareal bestimmt.

Beide Areale wurden therapienaiv mithilfe des PRIMOS^{pico} sowie des Cutometers vermessen und fotodokumentiert. Die Patienten erhielten zudem den DLQI Lebensqualitätsfragebogen, sowie die Patient Scale der Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) für die Bewertung des zu behandelnden Areals. Ein einzelner Beobachter bewertete die zu behandelnde Narbe zudem auf Basis der Observer Scale des POSAS, sowie mithilfe der Vancouver Scar

Scale (VSS). Im Anschluss erfolgte die einmalige Behandlung des ausgewählten Narbenareals. Weitere Dokumentationstermine nach dem oben beschriebenen Schema fanden einen Monat, drei Monate, sowie sechs Monate nach der Behandlung statt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Studienablauf

Studienbeginn:
<ul style="list-style-type: none"> - Auswahl von Behandlungs- und Beobachtungsareal - Vermessung von Behandlungs- und Beobachtungsareal mittels PRIMOSpico und Cutometer - Fotodokumentation der Ausgangsbefunde mittels digitaler Fotografie und Vectra X3 System - Narbenevaluation mittels Vancouver Scar Scale (Untersucher) und POSAS (Untersucher und Patient) - Lebensqualitätsevaluation mittels Dermatology Life Quality Index (Patient)
Behandlung:
- Fraktionierte CO ₂ Laser Behandlung gemäß dem Therapieprotokoll
Kontrolltermin 1 Monat nach Behandlung:
<ul style="list-style-type: none"> - Vermessung von Behandlungs- und Beobachtungsareal mittels PRIMOSpico und Cutometer - Fotodokumentation der Befunde mittels digitaler Fotografie und Vectra X3 System - Narbenevaluation mittels Vancouver Scar Scale (Untersucher) und POSAS (Untersucher und Patient) - Lebensqualitätsevaluation mittels Dermatology Life Quality Index (Patient)
Kontrolltermin 3 Monate nach Behandlung:
<ul style="list-style-type: none"> - Vermessung von Behandlungs- und Beobachtungsareal mittels PRIMOSpico und Cutometer - Fotodokumentation der Befunde mittels digitaler Fotografie und Vectra X3 System - Narbenevaluation mittels Vancouver Scar Scale (Untersucher) und POSAS (Untersucher und Patient) - Lebensqualitätsevaluation mittels Dermatology Life Quality Index (Patient)
Kontrolltermin 6 Monate nach Behandlung:
<ul style="list-style-type: none"> - Vermessung von Behandlungs- und Beobachtungsareal mittels PRIMOSpico und Cutometer - Fotodokumentation der Befunde mittels digitaler Fotografie und Vectra X3 System - Narbenevaluation mittels Vancouver Scar Scale (Untersucher) und POSAS (Untersucher und Patient) - Lebensqualitätsevaluation mittels Dermatology Life Quality Index (Patient)
Studienende:
- Evaluation des Therapieeffektes basierend auf den verwendeten Dokumentationsverfahren und Fragebögen

3.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Einschlusskriterien konnten 10 Patienten (3 Männer, 7 Frauen) in die Studie aufgenommen werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 39.3 ± 15.3 Jahre. Alle 10 Patienten stellten sich mit großflächigen Verbrennungsnarben und/oder hypertrophierten Hauttransplantaten vor. Das durchschnittliche Narbenalter betrug 12.45 ± 17.18 Jahre, die frischesten Narben waren 2.5 Jahre alt, die ältesten 56 Jahre. 60% der Patienten hatten vor Aufnahme in die Studie bereits andere Behandlungsverfahren zur Narbenbehandlung ausprobiert, unter anderem Narbenpflaster und -gels, intraläsionale Triamcinoloninjektionen, Microneedling und verschiedene Operationsverfahren.

Tabelle 2: Epidemiologie des Patientenkollektivs

Patient	Geschlecht	Alter	Narbenalter	Vorbehandlung
1	W	57	56	keine
2	W	52	7	Silikongel, TAC, Narbenpflaster, Massage
3	W	65	3,5	TAC, Massage
4	M	21	2,5	keine
5	W	41	2,5	Microneedling
6	M	25	4	keine
7	M	27	4,5	TAC, OP
8	W	24	15	Laserbehandlung, OP
9	W	36	27	Narbenpflaster, Druckmieder, Narbencremes, TAC, Microneedling
10	W	45	2,5	keine

Abkürzungen: TAC = intraläsionales Triamcinolonacetonid

Alle Patienten wurden ausführlich über die Chancen und Risiken der Behandlung mit dem CO₂-Laser, sowie die Intention, die Abläufe und die Dauer der Studie aufgeklärt.

Anschließend erfolgte die Bestimmung der jeweils 10cm mal 10cm großen Behandlungs- und Beobachtungsareale (siehe Abbildung 5). Mithilfe von individuell angepassten Schablonen wurde die genaue Position der Areale für die Dokumentation an den folgenden Untersuchungsterminen festzuhalten.



Abbildung 5: Markierungen für das zu behandelnde und das zu beobachtende Narbenareal. Bei der hier abgebildeten Patientin wurde das proximale Hautareal beobachtet, das distale Areal wurde behandelt.

Anschließend folgte die initiale Befunddokumentation gemäß dem Studienplan und die fraktionierte CO₂-Laserbehandlung.

3.3 Fraktionierte CO₂-Laserbehandlung

3.3.1 Lumenis® Ultrapulse®

Zur Behandlung der Verbrennungsnarben wurde im Rahmen dieser Studie der Lumenis® Ultrapulse® CO₂-Laser verwendet. Er arbeitet, wie bei CO₂-Lasern üblich mit einer Wellenlänge von 10600nm. Es kommt dadurch neben dem Abtragen des Zielgewebes zu einer Abgabe von Energie in die Umgebung, wobei

es zur Bildung eines Koagulations- und Nekrosesaums kommt. Einerseits ist dies hilfreich beim großflächigen Abtragen, da es auch zur Koagulation von Blutgefäßen kommt und somit effektiv (Nach-)Blutungen verhindert werden können, andererseits sollte so wenig umgebendes Gewebe wie möglich in Mitleidenschaft gezogen werden. Beim Ultrapulse® können diese Effekte jedoch durch eine besonders kurze Laserimpulsdauer vermindert werden. Dies erlaubt ein präzises Abtragen bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden Gewebes.

Der Lumenis® Ultrapulse® erlaubt sowohl das unfraktionierte, als auch das fraktionierte Abtragen, wobei im Rahmen der Studie lediglich fraktioniert gelasert wurde. Hier zeichnet sich dieser Laser im ScaarFx (Synergistic Coagulation and Ablation for Advanced Resurfacing) Modus durch seine hohe Leistungsfähigkeit besonders in Bezug auf die mögliche Eindringtiefe ins Gewebe aus (siehe Abbildung 6). Das schafft beim Behandeln von flächigen hypertrophen Narben ideale Voraussetzungen, da der gewünschte Therapieeffekt nur dann erzielt werden kann, wenn der Laser in der Lage ist seine Energie am Ort der Narbenbildung, der tiefen Dermis, zu verteilen. Mit bis zu 3,5mm Eindringtiefe eignet sich der Lumenis® Ultrapulse® hierfür ideal.

Mithilfe unterschiedlicher Handstücke und Scanneraufsätze kann der Laserstrahl des Lumenis® Ultrapulse® in Form und Größe individuell angepasst werden und erlaubt somit sowohl flächigeres als auch sehr feines Arbeiten.

Im Rahmen der Studie konnten sowohl feine Narbenstränge abgetragen werden, als auch ein großflächiges oberflächliches Abtragen der Narbe zur gleichmäßigen Glättung der gesamten Narbenfläche erfolgen.

SCAAR FX

mJ	60	80	100	130	150
µm	1800	2300	2750	3150	3500

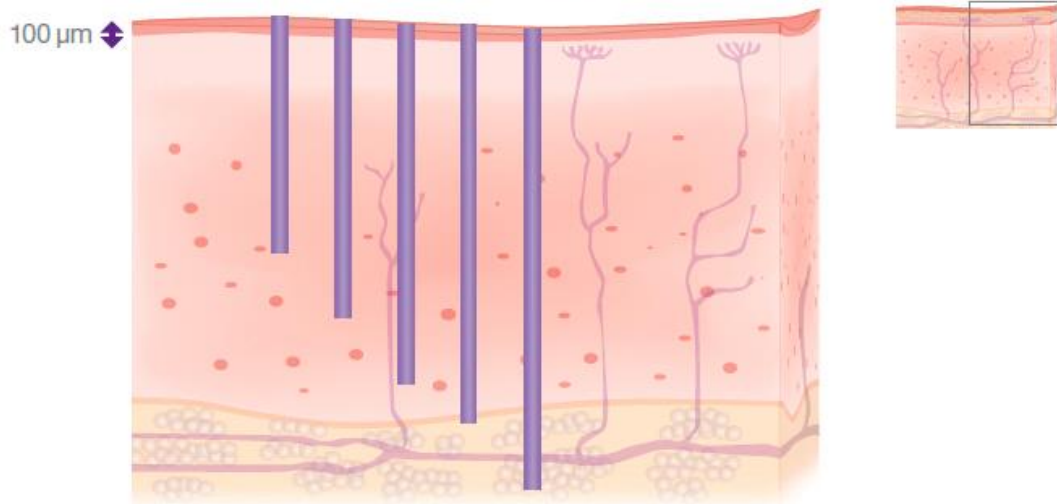


Abbildung 6: Eindringtiefe des Lumenis® Ultrapulse® im ScaarFX Modus in Abhängigkeit von der gewählten Energie (Quelle: Bedienungsanleitung Lumenis® Ultrapulse®)

3.3.2 Erläuterung der gerätespezifischen Bezeichnungen

ScaarFx: Behandlungsmodus, der bei geringer Laserapplikationsdichte (viel unbehandelte Haut zwischen den mikrothermalen Behandlungszonen) mit hoher Energiedichte (Laserenergie pro behandelte Fläche) eine Behandlung tiefer Hautschichten, im Rahmen dieser Studie primär der tiefen Dermis, ermöglicht, während durch die geringe behandelte Fläche wenig oberflächliche Effekte erreicht werden.

Die Behandlung erfolgt mit dem speziellen DeepFx Handstück, welches einen einmalig zu verwendenden Plastikaufsatz verwendet, welcher bei der Behandlung Kontakt mit der Patientenhaut hat, um so eine einheitliche Behandlungstiefe zu gewährleisten. Der durch das Handstück vorgegebene Durchmesser der einzelnen Laserspots beträgt 120µm, sodass in Verbindung mit einer hohen MicroPulse Energy eine hohe Energiedichte erreicht wird, die somit eine hohe Eindringtiefe des Laserlichts zur Folge hat.

ActiveFx: Die Anwendung erfolgt hier über ein anderes Handstück, dessen vorgegebener Einzelspotdurchmesser 1,3mm beträgt. Behandlungsmodus, in

dem im Gegensatz zum ScaarFx Modus oberflächlich behandelt wird, um im Falle dieser Studie das Narbenrelief zu modellieren. Bei höherer Behandlungsdichte wird die applizierte Laserenergie auf eine größere Fläche verteilt, als bei dem ScaarFx Modus, woraus eine oberflächlichere Behandlung resultiert, da die Energiedichte geringer ist.

Einstellungsmöglichkeiten im ScaarFx Modus:

- Shape: Ändert die Scannerform (rund/quadratisch/hexagonal)
- Size: Ändert die Größe des Scannermusters
- Pulses: Bestimmt die Anzahl der applizierten Laserpulse pro MTZ
- Density: Bestimmt die Behandlungsdichte beziehungsweise den Anteil der behandelten Fläche des Laserspots
- Micropulse Energy: Applizierte Energie pro Puls (während der Behandlung angepasst an die Haut-/Narbendicke des Patienten)
- RepeatDelay: Verzögerung zwischen den Laserapplikationen
- Rate: Behandlungsrate der Laserapplikation pro Sekunde im Bezug auf die einzelnen Spots der Fraktionierung (Beispiel: bei einer Rate von 250Hz werden pro Sekunde bis zu 250 MTZ jeweils 1x behandelt, sofern unter ‚Pulses‘ = 1 eingestellt wurde). Die Einstellung bestimmt somit im Modus ScaarFx primär die Behandlungsgeschwindigkeit.

Einstellungsmöglichkeiten im ActiveFx Modus:

- Energy: Applizierte Energie pro Puls
- Rate: Wiederholungsrate der Laserapplikation pro Sekunde
- Pattern: Form des Scannermusters (rund/quadratisch/hexagonal)
- Size: Größe des gewählten Scannermusters
- Density: Behandlungsdichte
- RepeatDelay: Verzögerung zwischen den Laserapplikationen

3.3.3 Verwendete Einstellungen

Als Behandlungsinstrument ist der CO₂-Laser seit vielen Jahren in unterschiedlichen Fächern, wie der Augenheilkunde, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Dermatologie und der Plastischen Chirurgie für eine Vielzahl von Indikationen im Einsatz und hat seine Effektivität und Sicherheit in zahlreichen Studien unter Beweis gestellt. Für die Behandlung von Verbrennungsnarben und hypertrophierten Hauttransplantaten wurde die fraktionierte CO₂-Laserbehandlung bereits im Rahmen einiger Pilotstudien mit vielversprechenden Resultaten angewandt, jedoch ohne einen Fokus auf einheitliche Behandlungsschemata zu legen.(45, 47, 48, 53, 54)

Um eine einheitliche Behandlung aller Patienten im Rahmen dieser Studie sicherzustellen, wurden einheitliche Einstellungen für den Lumenis® Ultrapulse® zusammengestellt. Lediglich die Energie wurde bei jedem Patienten individuell gewählt, um ein bestmögliches Ansprechen der Behandlung durch die optimale Eindringtiefe des Lasers, passend zu der jeweiligen Narben- beziehungsweise Hautdicke, zu gewährleisten (siehe Abbildung 5), die nicht nur patientenindividuell ist, sondern auch von der anatomischen Lokalisation abhängt.

Die Behandlung erfolgte in drei Schritten (siehe Abbildung 7). Im ersten Schritt wurde mithilfe eines energiereichen (verwendete MicroPulse Energy zwischen 70 und 150mJ) und somit tiefwirksamen fraktionierten Modus mit einem 1cm x 1cm großen, quadratischen Spot mit geringer Dichte die Behandlung des gesamten Studienggebietes durchgeführt. Ziel dieses Schrittes ist die Penetration der tiefen Dermis (Erreichen der entsprechenden Tiefe kann bei Wahl der richtigen Laserenergie durch Kontraktion der Haut beobachtet werden, es erfolgt das Titrieren der MicroPulse Energy, bis der gewünschte Effekt sichtbar ist) und die dortige Stimulation von Umbauvorgängen, die mit einer Regeneration einer physiologischen Matrixarchitektur einhergehen.(49)

Einstellungen Modus 1:

- Modus: ScaarFX
 - o Shape: 2
 - o Size: 10
 - o Pulses: 1
 - o Density: 1%
 - o MicroPulse Energy: individuell für jeden Patienten gewählt
 - o RepeatDelay: 0.3s
 - o Rate 250Hz

Im zweiten Schritt wurden mithilfe eines schmalen fraktionierten Laserstrahls fokussiert mit hoher Energiedichte einzelne besonders prominente Narbenstränge und Unregelmäßigkeiten oberflächlich abgetragen und so das Hautrelief geglättet. Die Dichte wurde hoch gewählt, sodass die Laserpulse hier auch überlappend abgegeben werden, um so eine effektive Ablation feiner Gewebestränge zu ermöglichen. Das Energieniveau wurde so gewählt, dass im

Rahmen der Ablation ein heller Ablationsspot zurückbleibt, sprich kein ausgeprägter Karbonisations- und Koagulationssaum entsteht.

Einstellungen Modus 2:

- Modus: ActiveFX
 - o Energy: 40mJ
 - o Rate: 350Hz
 - o Pattern: 1
 - o Size: 2
 - o Density: 9
 - o RepeatDelay 0.1s

Im letzten Schritt wurde schließlich ein größeres Scannermuster verwendet um wiederum oberflächlich, aber diesmal flächig Gewebe abzutragen und so nicht nur einzelne Narbenstränge, sondern die gesamte Narbenoberfläche zu glätten und so für eine homogenere Oberfläche zu sorgen. Die Behandlungsdichte wurde im Vergleich zum vorangegangenen Schritt reduziert, sodass keine Überlappung der Behandlungszonen erfolgte und ausreichend unverletztes Gewebe zwischen den MTZs verbleiben konnte, um eine zeitnahe Reepithelialisierung zu gewährleisten. Infolge der Vergrößerung des Spots und der Verringerung der Dichte erfolgte das Anheben der applizierten Energie. Auch hier wurde das Energieniveau so gewählt, dass helle Ablationsoberflächen verbleiben, sprich wenig lokale Karbonisations- und Koagulationseffekte auftreten.(55)

Einstellungen Modus 3:

- Modus: ActiveFX
- Energy 100mJ
- Rate: 125Hz
- Pattern: 1
- Size: 6
- Density: 2
- RepeatDelay: 0.1s



Abbildung 7: Schematische Darstellung der Behandlungsschritte: Links: tief fraktioniert zur Stimulation der dermalen Umbauvorgänge, Mitte: oberflächlich fraktionierte, fokussierte Abtragung einzelner Narbenstränge, Rechts: generalisiertes oberflächliches, fraktioniertes Abtragen zur Glättung des gesamten Narbenareals

3.3.4 Perioperatives Management

Die Behandlung mit dem CO₂-Laser kann problemlos ambulant durchgeführt werden. Die Patienten erschienen 1,5 Stunden vor Beginn der Behandlung. Nach der Befunddokumentation erfolgte die Lokalanästhesie mit Pliaglis® (70mg/g Lidocain + 70mg/g Tetracain, Galderma), einer hochpotenten Betäubungscreme, sowie die Gabe von 1g Paracetamol zur präoperativen Analgesie. Mithilfe von Folie wurde das so betäubte Gebiet für etwa eine Stunde abgedeckt, damit die Betäubung weiter einwirken konnte. Danach folgte die Entfernung der Betäubungscreme, die sorgfältige Desinfektion des Behandlungsareals und anschließend die Behandlung. Die Behandlung selbst wurde von allen Patienten gut vertragen. Leichte bis mäßige Schmerzen im Rahmen des ersten, tiefenwirksamen Behandlungsschrittes wurden von mehreren Patienten angegeben, waren aber, auch aufgrund der kurzen Behandlungsdauer pro Behandlungsschritt von ca. 3-8 Minuten, gut tolerierbar.

Nach der Behandlung erfolgte das Verbinden der Wunde. Hierzu wurde ein dünner Film fusidinsäurehaltiger antibiotischer Creme aufgetragen, die Wunde anschließend mit Fettgaze und Kompressen bedeckt und der Verband mit Pflastertape gesichert. Der Verband verblieb bis 24 Stunden nach der Behandlung. Für das weitere Prozedere erhielten die Patienten einen detaillierten Pflegeplan (siehe Tabelle 3).

Da es durch die Laserbehandlung zu einer lokalen Zerstörung der Hautbarriere kommt, erhielten die Patienten zur Vermeidung von Hautinfektionen und einem Auftreten eines lokalen Herpes perioperativ eine antibiotische und antivirale

Prophylaxe. Beginnend 2 Tage vor der Behandlung erhielten die Patienten Cefuroxim 500mg (1-0-1) und Aciclovir 400mg (1-1-1) bis einschließlich zum zweiten postoperativen Tag.

Tabelle 3: Pflegeplan

Tag	Procedere
0	Kühlen, Medikamente
1	Kühlen, Medikamente, 24h nach Behandlung Entfernen des Verbandes und vorsichtige Reinigung des behandelten Areals mit Essigwasser (1 EL Weißweinessig auf 1 Liter abgekochtes, lauwarmes Wasser)
2 & 3	3x täglich reinigen, Aciclovir und Cefuroxim bis einschließlich 2. Tag nach der Behandlung, Fucidine Creme weiter.
4	3x täglich reinigen, Fucidine Creme 2x täglich, bei Bedarf mineralischer Sonnenschutz LSF50+
5-10	3x täglich reinigen, bei Bedarf Sonnenschutz
>10	eigene Pflegeprodukte, bei Bedarf Sonnenschutz

Mithilfe dieser Maßnahmen kam es im Rahmen der Studie zu keinen postoperativen Auffälligkeiten. Nach initialem Nässen und lokaler Schwellung in den ersten 24 Stunden kam es bei allen Patienten zur Krustenbildung und innerhalb von 2 Wochen zur vollständigen Abheilung der behandelten Hautareale.

3.4 Messmethoden und Evaluationsinstrumente

Die Auswertung des Behandlungserfolges erfolgte sowohl auf Basis von aktuellen Fragebögen zur Narbenbewertung und zur Evaluation der Lebensqualität als auch mithilfe von technischen, objektiven Messmethoden um Narbenparameter möglichst detailliert, objektiv und reproduzierbar abzubilden und eine eindeutige Quantifizierung des Therapieerfolges zu ermöglichen.

3.4.1 Fragebögen zur Narben- und Lebensqualitätsevaluation

Zur Evaluation des Behandlungserfolges kamen verschiedene Messmethoden zum Einsatz. Hierzu gehörten unter anderem verschiedene Fragebögen zur Evaluation der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index) sowie der Narbenqualität, die zum Teil rein untersucherbewertet (Vancouver Scar Scale)

und zum Teil untersucher- und patientenbewertet (Patient And Observer Scar Assessment Scale) sind.

3.4.1.1 Vancouver Scar Scale (VSS)

Die Vancouver Scar Scale wurde 1990 von Sullivan et al. entworfen, nachdem bis dahin keine zuverlässige, universale und objektive Methode zur Evaluation von Verbrennungsnarben in der Literatur beschrieben war.

Tabelle 4: Vancouver Scar Scale

ITEM	SCORE	DESCRIPTION
Pigmentation	0	normal - color that closely resembles the color over the rest of one's body
	1	hypopigmentation
	2	hyperpigmentation
Vascularity	0	normal - color that closely resembles the color over the rest of one's body
	1	pink
	2	red
	3	purple
Pliability	0	normal
	1	supple - flexible with minimal resistance
	2	yielding - giving way to pressure
	3	firm - inflexible, not easily moved, resistant to manual pressure
	4	banding - rope like tissue that blanches with extension of scar
	5	contracture - permanent shortening of the scar producing deformity or distortion

Height	0	normal - flat
	1	< 2 mm
	2	< 5 mm
	3	> 5 mm

Die Vancouver Scar Scale berücksichtigt in der Beurteilung der Narben vier Parameter: Pigmentierung, Vaskularität, Geschmeidigkeit und Höhe. (siehe Tabelle 4)

Insgesamt können Narben gemäß der Vancouver Scar Scale mit 0 und 13 Punkten bewertet werden, wobei ein höherer Wert eine schlechtere Narbenqualität bedeutet.(56)

Obwohl die Vancouver Scar Scale im Hinblick auf ihre abgefragten Parameter, Aussagekraft und Reliabilität kritisch betrachtet werden muss(57, 58), ist sie durch ihre Bekanntheit und Verbreitung in der klinischen Literatur als Zusatz zu weiteren subjektiven und objektiven Messmethoden weiterhin ein wertvolles diagnostisches Werkzeug.

Im Rahmen der Studie wurden die behandelten Narbenareale der Patienten mit der Vancouver Scar Scale einmal vor, sowie gemäß dem Dokumentationsplan mehrfach im Anschluss an die Laserbehandlung durch einen einzelnen, stets gleichen Untersucher beurteilt.

3.4.1.2 Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

Die Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) ist ein zweiteiliger Fragebogen zur subjektiven Beurteilung der Narbenqualität von Verbrennungsnarben, der erstmals 2004 von Draaijers et al. vorgestellt wurde. Er besteht in der aktuellen Version 2.0 aus zwei Teilen mit jeweils sechs Fragen, von denen einer vom Patienten und der andere vom behandelnden Arzt bearbeitet wird. Zudem ergänzen sowohl Patient als auch Untersucher den POSAS Score um eine Gesamtbeurteilung der Narbe. Der Patient beurteilt

Schmerz und Juckreiz im Verlauf der vorangegangenen Woche, sowie den aktuellen Farbunterschied, die Festigkeit, die Dicke, sowie die Unregelmäßigkeit der Narbe im Vergleich zur normalen Haut und gibt anschließend noch sein Gesamturteil zur Narbe im Vergleich zu seiner normalen Haut an (siehe Abbildung 8). Der Untersucher beurteilt Vaskularität, Pigmentierung, Dicke, Relief, Geschmeidigkeit, sowie die Oberfläche der Narbe und gibt schlussendlich ebenfalls ein Gesamturteil ab (siehe Abbildung 9). In allen Kategorien können 1-10 Punkte vergeben werden, der Gesamtscore bildet sich anhand der Summe aller Punkte, ohne die Gesamtbeurteilung, wodurch sowohl der Patient Score, als auch der Observer Score zwischen 6 und 60 Punkten erreichen können. Der mögliche Gesamtscore liegt folglich zwischen 12 und 120 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl eine schlechtere Narbenqualität beschreibt.(59)

	1 = no, not at all	2	3	4	5	6	7	8	9	10	yes, very much = 10
HAS THE SCAR BEEN PAINFUL THE PAST FEW WEEKS?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
HAS THE SCAR BEEN ITCHING THE PAST FEW WEEKS?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	1 = no, as normal skin	2	3	4	5	6	7	8	9	10	yes, very different = 10
IS THE SCAR COLOR DIFFERENT FROM THE COLOR OF YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
IS THE STIFFNESS OF THE SCAR DIFFERENT FROM YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
IS THE THICKNESS OF THE SCAR DIFFERENT FROM YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
IS THE SCAR MORE IRREGULAR THAN YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Abbildung 8: POSAS Patient Scale

Seit seiner Erstbeschreibung ist der POSAS Bogen in Bezug auf seine Fähigkeiten hinsichtlich der Evaluierung von Verbrennungsnarben mehrfach untersucht und als valides und zuverlässiges Untersuchungsinstrument befunden worden. Die Zuverlässigkeit des Observer Scores kann durch zusätzliche Untersucher weiter verbessert werden, ist jedoch auch mit nur einem Untersucher als zuverlässig in Bezug auf die Gesamtpunktzahl befunden worden ($r = 0.88$, $p < 0.001$). (57, 60)

Im Rahmen dieser Studie wurde das behandelte Narbenareal mit Hilfe des POSAS einmal therapienaiv evaluiert, sowie mehrfach im Anschluss an die Behandlung. Ein Untersucher beurteilte alle Observer Bögen.

1 = normal skin worst scar imaginable = 10

PARAMETER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	CATEGORY
VASCULARITY	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PALE PINK RED PURPLE MIX
PIGMENTATION	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	HYPO HYPER MIX
THICKNESS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	THICKER THINNER
RELIEF	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MORE LESS MIX
PLIABILITY	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	SUPPLE STIFF MIX
SURFACE AREA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	EXPANSION CONTRACTION MIX
OVERALL OPINION	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Abbildung 9: POSAS Observer Scale

3.4.1.3 DLQI Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) wurde 1994 von Finlay und Khan als Werkzeug zur Messung der Lebensqualität bei dermatologischen Patienten entworfen.⁽⁶¹⁾ Er besteht aus 10 Fragen, die sich in 6 Sektionen aufteilen lassen. Für jede Frage können zwischen 0 und 3 Punkten erreicht werden. Der erreichbare Score liegt daher zwischen 0 und 30 Punkten, wobei ein höherer Punktwert für eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität steht. Bezüglich der Gesamtpunktzahl bedeuten 0-1 Punkt keinen Einfluss, 2-5 Punkte einen kleinen Einfluss, 6-10 Punkte einen moderaten Einfluss, 11-20 Punkte einen sehr großen und 21-30 Punkte einen extrem großen Einfluss auf die Lebensqualität.⁽⁶²⁾ Seit seiner Einführung ist der DLQI zu einem vielgenutzten Instrument in der alltäglichen dermatologischen Praxis geworden, anhand dessen der Einfluss von Krankheiten wie Akne, Psoriasis, atopischer Dermatitis, sowie von Keloiden und hypertrophen Narben auf die Lebensqualität der Patienten quantifiziert werden konnte.⁽⁶³⁻⁶⁶⁾ Kürzlich gelang es erstmals mithilfe des DLQI Unterschiede in der Einschränkung der Lebensqualität durch verschiedene Narbentypen zu dokumentieren.⁽⁶⁷⁾

Der DLQI Fragebogen (siehe Abbildung 10) wurde von unseren Patienten einmal therapienaiv bearbeitet, sowie anschließend zu den Kontrollterminen.

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS FRAGEBOGEN

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

1. Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
7. Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.
* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

Page 1 of 1

Abbildung 10: Dermatology Life Quality Index

3.4.2 Technische Untersuchungsmethoden

Zusätzlich zu den subjektiven Fragebogenuntersuchungen erfolgte die Befunddokumentation mithilfe technischer Untersuchungsmethoden (digitale

Fotografie, Vectra X3) sowie die Vermessung der Narbenareale mithilfe objektiver Messmethoden (PRIMOS^{pico}, Cutometer) zur genauen Evaluation des Therapieeffektes der Laserbehandlung.

3.4.2.1 Digitale Fotografie

Zur Basisdokumentation der Befunde wurde die digitale Fotografie verwendet. Entsprechende Aufnahmen wurden sowohl von einer professionellen Fotografin, als auch mit Hilfe des FotoFinder® aesthetics Systems (Fotofinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Deutschland) angefertigt. Mit letzterem ist eine Befunddokumentation aus festgelegten Winkeln möglich und durch die Möglichkeit im Rahmen einer Aufnahme Voraufnahmen per Overlay einzublenden, erlaubt es deckungsgleiche Folgeaufnahmen anzufertigen.

Die Befunddokumentation mittels digitaler Fotografie erfolgte vor der Laserbehandlung, sowie gemäß des Dokumentationsplanes an mehreren Terminen danach.

3.4.2.2 Canfield Vectra® X3

Zur digitalen Vermessung der Patienten wurde unter anderem das Vectra X3 (Canfield Scientific, Fairfield, NJ, USA) verwendet. Das Vectra System erlaubt es dem Anwender dreidimensionale Modelle der damit fotografierten Patienten zu erstellen.

Dazu verfügt es über insgesamt sechs Kameras, die in 3 Stereopaaren angeordnet sind und den Patienten aus verschiedenen Winkeln erfassen. Die daraus resultierenden Aufnahmen werden schließlich vom Computer zu einem dreidimensionalen Modell zusammengerechnet.

Dieses Modell erlaubt nicht nur eine detailliertere Dokumentation, als eine zweidimensionale Fotoaufnahme, sondern gibt dem Untersucher zusätzlich dazu die Möglichkeit Abstände, Flächen und Volumen am digitalen Patientenmodell zu messen. Ebenso ermöglicht es durch Anwendung diverser Filter Höhenreliefs einzublenden, die Pigmentation der Haut des Patienten zu untersuchen oder Rötungen zu analysieren. Dadurch eignet es sich um im Rahmen

unterschiedlicher Therapieansätze die Veränderungen am Patienten objektiv zu dokumentieren und zu präsentieren.

Die Zuverlässigkeit des Systems und seine Eignung im klinischen Alltag ist bereits zufriedenstellend evaluiert worden.(68-71)

Um eine Artefaktbildung bei der Aufnahme zu vermeiden, wird der Patient angewiesen standardisierte Haltungen einzunehmen. Dadurch wird sichergestellt, dass aufeinanderfolgende Bilder bezüglich der Körperhaltung stets so identisch wie möglich sind, um eine optimale Vergleichbarkeit und Bildqualität zu erreichen.

Die Auswertung der Aufnahmen erfolgt im Vectra Analysis Module (VAM), in welchem ein oder gleich mehrere 3D-Patientenmodelle geöffnet und analysiert, sowie verglichen werden können. Zur Messung von Entfernungen und Winkeln können Landmarken (Messpunkte) gesetzt werden, anhand derer die Software ihre Berechnungen anstellt.

Zur möglichst genauen Berechnung von Volumendifferenzen nach Therapiemaßnahmen ist die Software in der Lage zwei Bilder anhand markierter Oberflächenstrukturen von nichtbehandelten Körperpartien so optimal zu überlappen, dass anhand der Deckungsdifferenz der Volumenunterschied beziffert werden kann.

Durch die Vielzahl an Informationen und Messwerten, die sich aus einer Vectra Aufnahme entnehmen lässt, dem geringen Aufwand, der mit einer digitalen Fotoaufnahme vergleichbar ist, der guten Eignung für Verlaufskontrollen und der exzellenten Präsentierbarkeit der Modelle und Daten, stellt das Vectra System eine vielseitige und potente Dokumentationsmethode im klinischen Alltag dar.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten vor der Behandlung und bei den folgenden Beobachtungsterminen mit dem Vectra X3 fotodokumentiert, sofern die Lage der behandelten Narben dafür geeignet war.

3.4.2.3 GFM PRIMOS^{pico}

Technische Parameter des PRIMOS^{pico}

Methode: Streifenprojektion
Messfeldgröße (in mm): 40x30x20
Messgeschwindigkeit: $\leq 0,07$ sec
Maße Sensor: 12 x 10 x 5 cm
Gewicht: 450 Gramm
Laterale Auflösung: 59 μ m
Z Auflösung: 6 μ m
Lichtquellen: LED (Weiß)

Das PRIMOS (Phaseshift Rapid In-Vivo Measurement Of Skin) System (ehemals GF Messtechnik GmbH, nun LMI Technologies GmbH, Teltow, Deutschland) ermöglicht die genaue Darstellung von Oberflächen.

Als rein optisches, nichtinvasives System nutzt es mithilfe von Mikroprismen projizierte Streifen mit sinusförmiger Lichtintensität, um anhand von deren Auslenkung durch den zu messenden Bereich ein dreidimensionales Oberflächenmodell zu erstellen. Das verwendete PRIMOS^{pico} System erreicht dadurch eine laterale Auflösung von bis zu 59 μ m und ist somit in der Lage hochdetaillierte Modelle zu erstellen, auf deren Basis anschließend weitere Analysen möglich sind.(72) So lassen sich die abgebildeten Areale nicht nur zweidimensional vermessen, auch Volumenberechnungen, Berechnungen der Oberflächenrauheit, sowie Vergleiche von Aufnahmen im Verlauf sind möglich.

Für den Patienten gestaltet sich die Messung vollkommen schmerzfrei. Nach Aufsetzen des Gerätes auf die zu messende Hautstelle ist innerhalb von Sekundenbruchteilen das Bild entstanden. Als rein optische Maßnahme entstehen für den Patienten zudem keinerlei Belastungen durch schädliche Strahlung.

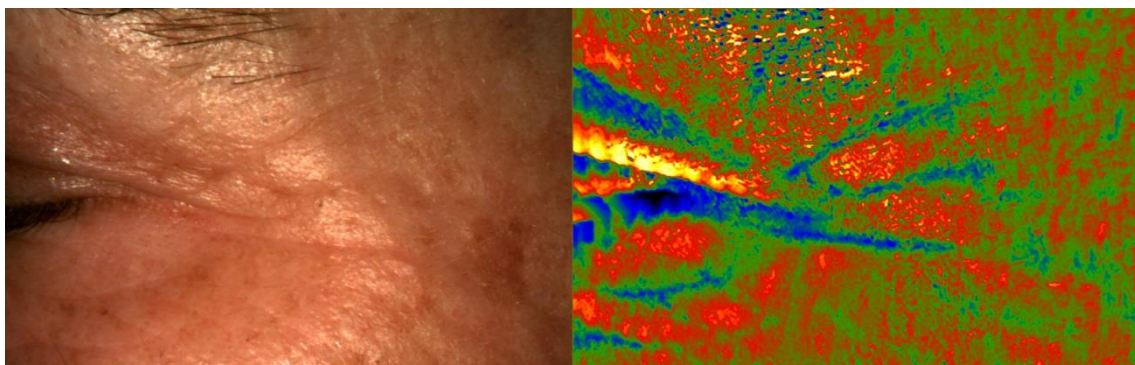


Abbildung 11: PRIMOS Aufnahme, rechts das Foto, links die aus der Höheninformation erstellte farbkodierte Darstellung der periokulären Falten

Das PRIMOS System wurde primär zur Vermessung von Falten und der Analyse von Hautunregelmäßigkeiten entwickelt (siehe Abbildung 11).(73, 74) Durch den hohen Detailgrad der Aufnahmen, die leichte Anwendbarkeit, sowie die komplikationslose Integration in den klinischen Alltag wurde das PRIMOS zunehmend auch im Rahmen von Studien für die Vermessung von Narben wie Keloiden (siehe Abbildung 12), hypertrophen Narben und Aknenarben verwendet. Hier konnte das System als objektive Messmethode verlässlich eingesetzt werden und dadurch gute Resultate erzielt werden.(75-78)

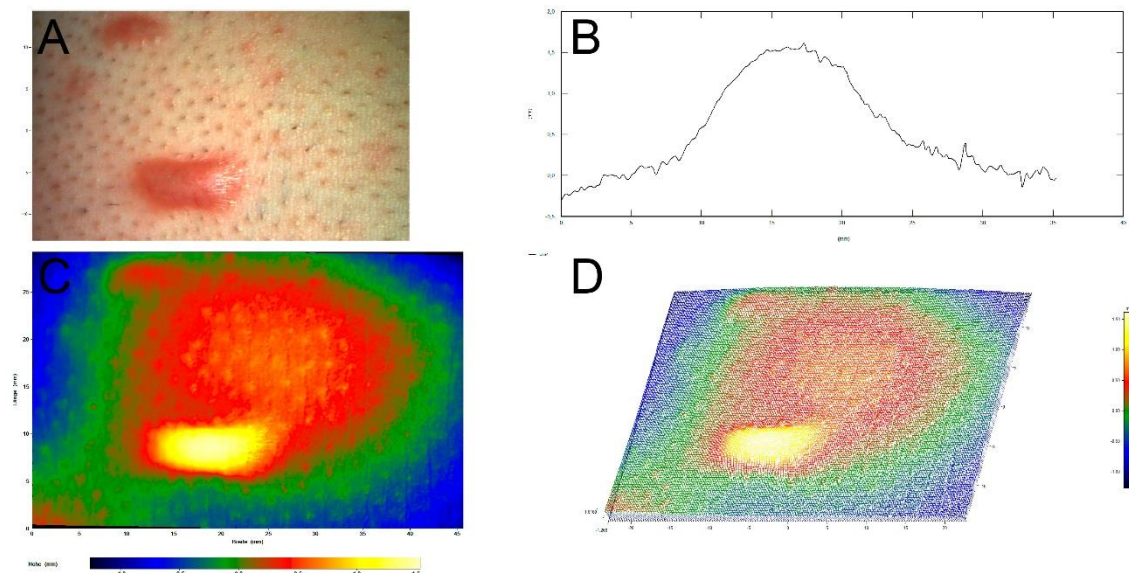


Abbildung 12: Unterschiedliche Darstellungen eines Keloids durch PRIMOS Software. A) Digitale Fotoaufnahme, B) Darstellung eines Liniendiagramms zur Vermessung der Narbenhöhe und Breite an einer ausgewählten Position, C) farbkodiertes 2D Höhenbild, D) farbkodiertes 3D Höhenbild

Als Messmöglichkeiten stehen dem Anwender des PRIMOS Systems einerseits manuelle Messmöglichkeiten, bei denen Strukturen ähnlich wie im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung durch das Einblenden von Messschiebern untersucht werden können, andererseits existieren auch automatisierte Messprozesse, welche die Analyse der gesamten abgebildeten Fläche und nicht nur einer oder mehrerer manuell ausgewählter Abstände erlaubt.

Hier können unterschiedliche Aspekte des Oberflächenreliefs und Rauheitsparameter bestimmt werden. Bloemen et al. untersuchten in ihrer Studie von 2011 einige dieser Parameter und deren Korrelation zu subjektiv erhobenen Messwerten mittels des POSAS Tests an Verbrennungsnarben und normaler Haut und beschrieben das PRIMOS System und dessen automatisierte Untersuchungsparameter hier als valides und zuverlässiges Werkzeug für die Analyse von Verbrennungsnarben. Zudem bestätigten sie die hohe Intra-Observer Reliabilität. Untersucht wurden hier unter anderem die Werte Sa (arithmetischer Mittelwert der Oberflächenrauheit) und Sz (die Zehnpunktehöhe, das Mittel aus dem Betrag der Distanz zwischen den 5 höchsten Profilsitzen und den 5 tiefsten Profiltälern).(79)

Im Rahmen der Studie erfolgte bei jedem Besuch die Befunddokumentation mit dem PRIMOS^{pico} System. Um den Einfluss der Laserbehandlung auf das Oberflächenrelief der behandelten Narben zu untersuchen wurde der bereits oben angesprochene Sz-Wert (Zehnpunktehöhe) sowie der Smax-Wert, die maximale Profildifferenz zwischen dem höchsten und dem tiefsten Punkt, analysiert. Somit wird einerseits ein Mittelwert zur Beobachtung der Entwicklung des Oberflächenreliefs generell, andererseits ein Extremwert zur Analyse der Entwicklung ausgeprägter Narbenstränge und somit Profispitzen einbezogen.

3.4.2.4 Cutometer® dual MPA580

Zur Messung der Hautelastizität wurde das Cutometer® dual MPA580 (Courage + Khazaka, Köln) verwendet. Das Gerät verwendet zur Messung die Ansaugmethode. Hierzu wird eine Messsonde mit einer 2mm breiten Öffnung auf das zu messende Hautareal gesetzt. Mithilfe einer Pumpe wird über diese Öffnung an der Haut ein Unterdruck erzeugt und diese somit in das Innere des Sondengehäuses gesaugt. Die Auslenkung der Haut unter dem voreingestellten Unterdruck wird hier optisch erfasst. Nach einer voreingestellten Zeit wird der Unterdruck abgelassen und das Rückbildungsverhalten der Haut wird ebenso optisch erfasst. Die Ergebnisse werden am Computer als Messwerte und in Form einer Kurve aufgetragen und erlauben die Berechnung unterschiedlicher Parameter zur Beschreibung der Hautfestigkeit, sowie viskoelastischer Eigenschaften.

Der Einsatz des Cutometers erfolgte mittlerweile in einer Reihe von klinischen Studien, wo es seine Zuverlässigkeit, leichte Anwendbarkeit, sowie seinen Wert in der Beurteilung der Hauteigenschaften unter Beweis stellen konnte.(80, 81) Auch zur Evaluation verbrannter Haut wurde das Cutometer bereits verwendet, wobei eindeutige Effekte auf Hautfestigkeit und Hautelastizität gezeigt werden konnten.(82, 83)

In Untersuchungen zur Verwendung des Cutometers für die Anwendung an hypertrophen Narben haben unterschiedliche Arbeitsgruppen die verschiedenen Untersuchungsparameter auf ihre Eignung hin untersucht. Hier wird in der Regel empfohlen sich auf die Untersuchung eines Parameters zu konzentrieren, nachdem gerade unter den absoluten Messparametern eine Hohe Korrelation herrscht. Hauptsächlich empfohlen wird hier die Erhebung des Parameters R0.(84, 85) 2014 untersuchten Cho et al. den Effekt von Massagen auf hypertrophe Verwendungsnarben und fanden hier unter anderem für R0 und R2 deutliche Veränderungen durch die Massage, die im Fall von R2 auch klinisch signifikant waren, wodurch sie Verbesserungen der Narbenqualität im behandelten Patientenkollektiv ihrer Studie nachweisen konnten.(86)

Um im Rahmen dieser Studie die Parameter Hautfestigkeit und Hautelastizität und ihre Veränderungen durch die Behandlung zu evaluieren, wurden zwei der mit dem Cutometer bestimmten Parameter evaluiert (siehe Abbildung 13).

R0: Dieser Parameter gibt die maximale Auslenkung der Haut durch den angelegten Unterdruck in Millimeter an und ist somit ein direktes Maß für die Hautfestigkeit. Je fester die Haut bzw. die Narbe ist, desto weniger lässt sie sich durch den angelegten Unterdruck auslenken. Entgegengesetzt verhält es sich mit weicher Haut. Eine Zunahme des Parameters R0 entspricht folglich einer Abnahme der Haut-/Narbenfestigkeit.

R2: Dieser Parameter ist das Verhältnis zwischen der maximalen Rückbildung der Haut nach Ablassen des Unterdrucks und der maximalen Amplitude bei Auslenkung durch den Unterdruck. Je kompletter die Rückbildung gelingt, desto größer sind der Quotient und somit die elastischen Eigenschaften der Haut.

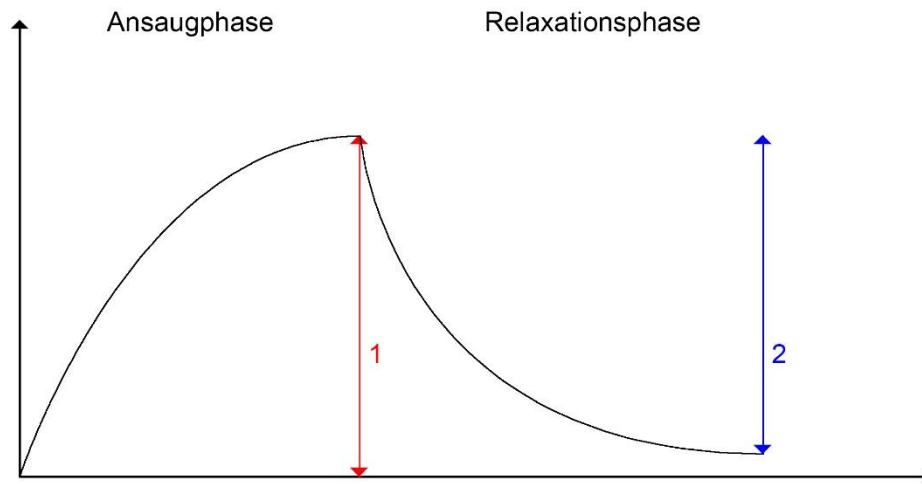


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Messkurve (schwarz) des Cutometers. Entlang der Y-Achse wird die Auslenkung der Haut durch den Unterdruck angegeben, entlang der X-Achse die Entwicklung über die Zeit. 1 (rot) beschreibt die maximale Auslenkung durch Unterdruck und entspricht somit R_0 , 2 (blau) beschreibt die maximale Rückbildungsfähigkeit der Haut nach Ablassen des Unterdrucks. R_2 entspricht $\frac{2}{1}$.

Die Messung mit dem Cutometer erfolgte am behandelten Hautareal und am Kontrollareal einmal vor der Behandlung mit dem fraktionierten CO_2 -Laser, sowie nach 1 Monat, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten. Aufgrund der geringen Sondenöffnungsfläche, der damit verbundenen Schwierigkeit mit absoluter Sicherheit immer an derselben Stelle zu messen und der Tatsache, dass die untersuchten Narben sehr unregelmäßig waren, erfolgten pro Areal und Messdurchgang drei Einzelmessungen um den Zustand der Haut möglichst objektiv wiedergeben zu können.

Aufgrund von Messartefakten mussten einzelne Messergebnisse zur Vermeidung der Ergebnisverfälschung aus der Auswertung entfernt werden.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Prism 5 für Windows (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0.05$ festgelegt. Im weiteren Verlauf des Textes werden Signifikanzen wie folgt abgekürzt: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$, ns = nicht signifikant.

3.5.1 Auswertung der Daten

Die Angabe aller Messwerte im Rahmen dieser Arbeit erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Alle Datensätze wurden mittels „D’Agostino & Pearson omnibus normality test“ auf Normalverteilung überprüft. Nachdem bei fast allen Daten gepaarte Daten vorlagen, wurde im Falle einer Normalverteilung für den Vergleich der Datensätze zu Studienbeginn und zu Studienende der „paired T-test“ verwendet. Waren die Daten nicht normalverteilt, kam der „Wilcoxon signed rank test“ zum Einsatz.

Nachdem einzelne Messungen mit dem Cutometer Artefakte zeigten und deshalb aus der Auswertung entfernt wurden, konnte hier für die Datenanalyse kein gepaarter Test zum Einsatz kommen. Daher wurde für normalverteilte Datensätze auf den „Unpaired T-test“ und für nicht-normalverteilte Daten auf den „Mann-Whitney test“ zurückgegriffen.

Für den Vergleich von Behandlungs- und Kontrollareal wurde der Verlauf der individuellen Werte per Regressionsanalyse dargestellt und die Kurven beider Areale miteinander verglichen, um festzustellen ob sich der Verlauf signifikant unterscheidet.

3.6 Anträge und Genehmigungen

Die Genehmigung zur Durchführung der Studie im Rahmen der beschriebenen Methodik wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (Vorsitz Prof. Dr. Wolfgang Eisenmenger) unter der Antragsnummer 243-14 erteilt.

Die Nutzung der Fragebögen erfolgte auf Basis der von den Urheberrechts-Inhabern bestimmten Regeln.

4. Ergebnisse

4.1 Fragebögen

4.1.1 Vancouver Scar Scale (VSS)

Die Vancouver Scar Scale zeigte vor Beginn der Behandlung einen Gesamtwert von 6.80 ± 1.31 . Innerhalb der einzelnen Kategorien erreichte „Pigmentation“ 1.20 ± 0.63 , „Vascularity“ 1.10 ± 0.57 , „Pliability“ 3.20 ± 0.92 und „Height“ 1.30 ± 0.67 .

Diese Werte veränderten sich nach der Behandlung deutlich. Während nach einem Monat die Werte für „Pigmentation“, „Vascularity“ und „Height“ stagnierten und zum Teil sogar leicht anstiegen, konnte eine Reduktion für „Pliability“ auf 2.78 ± 0.44 verzeichnet werden. Der deutlichste Abfall zeigte sich in allen Kategorien zwischen den Messungen nach einem und nach drei Monaten, wobei auch bis zum abschließenden Messtermin nach sechs Monaten eine weitere Abwärtstendenz der Messwerte beobachtet werden konnte.

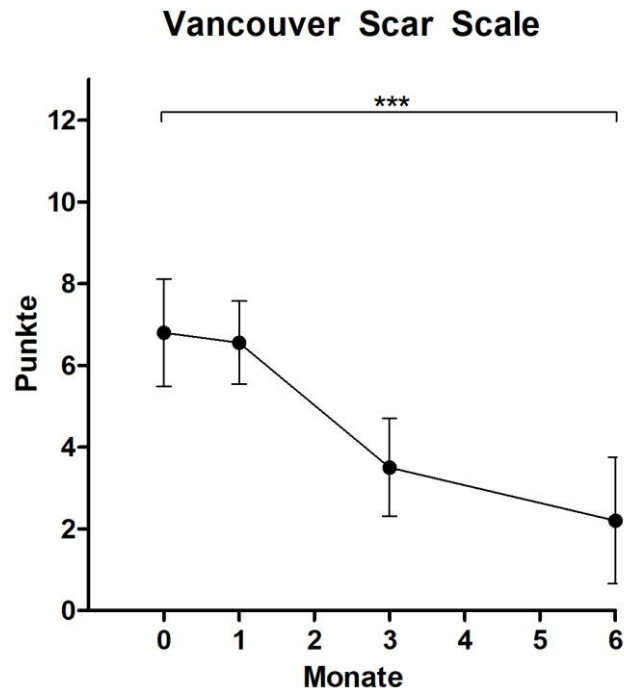


Abbildung 14: Vancouver Scar Scale: Entwicklung der Gesamtpunktzahl im Laufe der Untersuchungstermine. Die Laserbehandlung erfolgte nach unmittelbar nach der Baselinemessung (0 Monate).

So betrug die Gesamtpunktzahl der Vancouver Scar Scale nach sechs Monaten 2.20 ± 1.55 . Die untergeordneten Kategorien „Pigmentation“, „Vascularity“, „Pliability“ und „Height“ erreichten jeweils 0.30 ± 0.67 , 0.10 ± 0.32 , 1.30 ± 0.95 und 0.50 ± 0.53 . Die Veränderungen der Ausgangswerte hin zu den Abschlusswerten waren für alle Kategorien und insgesamt signifikant (Abbildung 14 und 15).

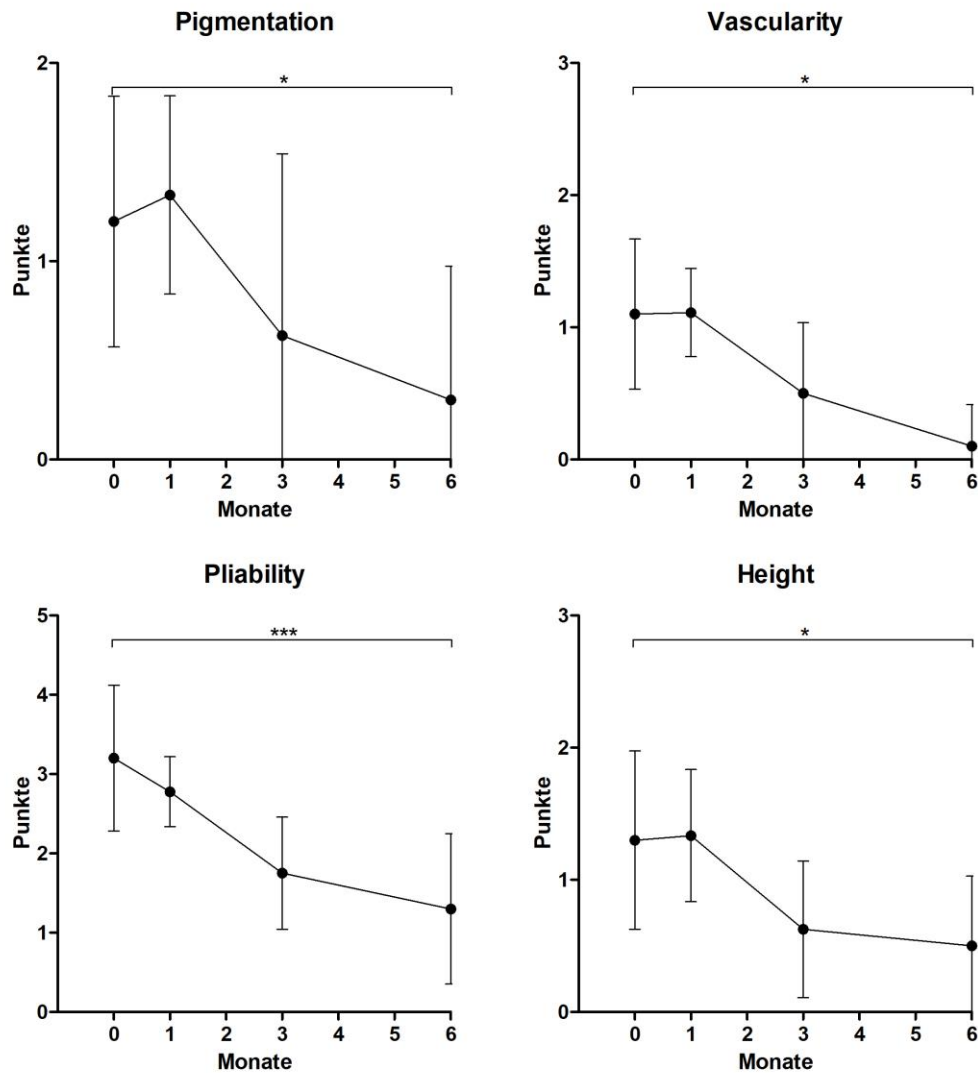


Abbildung 15: Vancouver Scar Scale: Entwicklung der einzelnen Kategorien im Laufe der Untersuchungstermine. Die Laserbehandlung erfolgte nach unmittelbar nach der Baselinemessung (0 Monate).

4.1.2 Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

Die Gesamtpunktzahl der POSAS Patient Scale lag bei Beginn der Studie bei 35.20 ± 15.29 . Größten Anteil an dieser Punktzahl hatten die Kategorien „Irregularity“, „Thickness“ und „Stiffness“ mit Werten von 7.600 ± 3.098 , 7.200 ± 3.584 und 6.900 ± 3.381 . Die „Overall Opinion“ wurde zu Beginn mit 7.500 ± 2.506 bewertet.

Tabelle 5: POSAS Patient Scale Ergebnisse, T1 = Vor der Behandlung, T2 = 1 Monat nach der Behandlung, T3 = 3 Monate nach der Behandlung, T4 = 6 Monate nach der Behandlung. T4-1 = Differenz zwischen erstem und letztem Wert, p-Wert gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test

Kategorie	T1	T2	T3	T4	T4 – T1	p-Wert
Pain	2.400 ± 2.271	2.556 ± 2.186	1.500 ± 0.7559	1.700 ± 1.059	- 0.7000	0.5862
Pruritus	3.600 ± 2.591	4.778 ± 3.114	1.875 ± 1.126	2.400 ± 1.647	- 1.200	0.1679
Color difference	7.500 ± 3.100	6.333 ± 2.598	6.500 ± 2.777	5.700 ± 3.401	- 1.800	0.0744
Stiffness	6.900 ± 3.381	5.889 ± 2.472	6.250 ± 3.694	5.200 ± 3.360	- 1.700	0.2061
Thickness	7.200 ± 3.584	6.111 ± 2.934	6.250 ± 3.370	5.300 ± 3.498	- 1.900	0.1605
Irregularity	7.600 ± 3.098	7.111 ± 2.261	6.625 ± 3.204	5.700 ± 3.622	- 1.900	0.1123
Overall Score	35.20 ± 15.29	29.50 ± 15.17	29.00 ± 14.14	26.00 ± 14.68	- 9.200	0.0406
Overall Opinion	7.500 ± 2.506	7.000 ± 1.936	7.125 ± 2.748	5.700 ± 3.368	- 1.800	0.0879

Nach der Behandlung mit dem fraktionierten CO₂-Laser zeigte sich in allen Kategorien ein Rückgang der Werte. Besonders in den Kategorien „Irregularity“, „Thickness“, „Color difference“ und „Stiffness“ kam es zu einem deutlichen Punkterückgang. Auch die „Overall Opinion“ wurde nach sechs Monaten um 1.8 Punkte geringer bewertet als zu Beginn der Studie. Dennoch erreichte keine dieser Differenzen letztlich statistische Signifikanz. Lediglich die Abnahme der Gesamtpunktzahl um 9.2 war statistisch signifikant (p = 0.0406) (Tabelle 5).

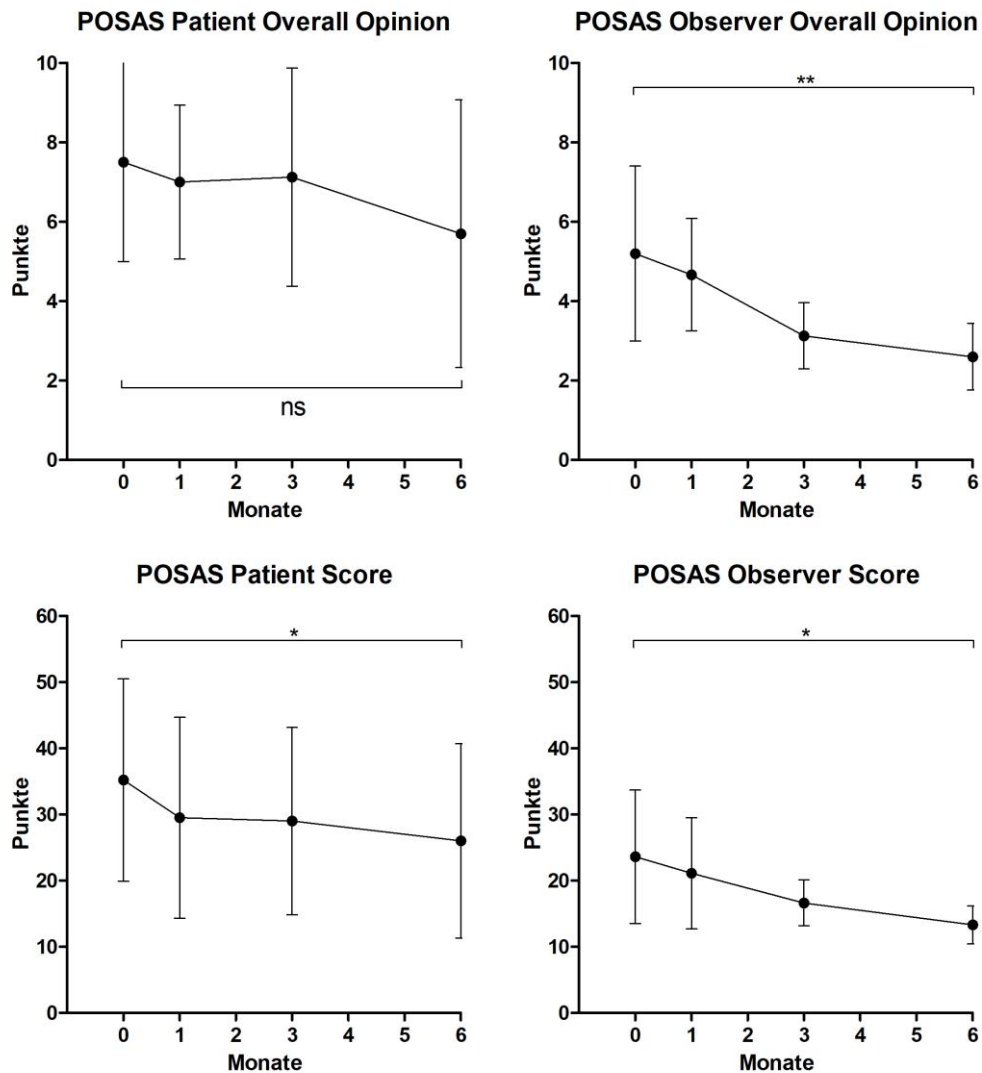


Abbildung 16: Overall Opinion und Gesamt Score beider POSAS Teile. Signifikanzen gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test.

Die Gesamtpunktzahl der POSAS Observer Scale betrug zu Studienbeginn 23.60 ± 10.09 . Die Kategorien mit dem größten Anteil an der Gesamtpunktzahl waren „Relief“ mit 4.800 ± 2.700 und „Pliability“ mit 4.600 ± 2.119 . Auch „Thickness“ und „Surface Area“ erzielten mit 3.900 ± 2.183 und 3.800 ± 2.098 etwas höhere Bewertungen.

Im weiteren Verlauf zeigten sich verteilt über alle Kategorien signifikante Abnahmen der Werte. Während „Vascularity“ und „Pigmentation“ nach einem Monat einen kurzen Anstieg der Werte um ca. 1.3 und 0.7 Punkte zeigten, ehe sie ebenfalls deutlich abfielen, zeigten die anderen Kategorien bereits nach einem Monat und auch während der anschließenden Untersuchungsintervalle

eine Reduktion der Punktwerte. Nach 6 Monaten war die Gesamtpunktzahl der POSAS Observer Scale auf 13.30 ± 2.869 gefallen. In den einzelnen Sektionen zeigten sich Abnahmen zwischen 1.4 („Pigmentation“) und 2.0 („Pliability“ und „Surface Area“). (Tabelle 6)

Tabelle 6: POSAS Observer Scale Ergebnisse, T1 = Vor der Behandlung, T2 = 1 Monat nach der Behandlung, T3 = 3 Monate nach der Behandlung, T4 = 6 Monate nach der Behandlung. T4-1 = Differenz zwischen erstem und letztem Wert, p-Wert gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test

Kategorie	T1	T2	T3	T4	T4 – T1	p-Wert
Vascularity	3.200 ± 1.229	4.556 ± 1.590	2.125 ± 0.9910	1.600 ± 0.5164	- 1.600	0.0132
Pigmentation	3.300 ± 1.160	3.333 ± 1.658	2.750 ± 1.669	1.900 ± 1.287	- 1.400	0.0482
Thickness	3.900 ± 2.183	3.000 ± 1.000	2.250 ± 0.7071	2.200 ± 0.6325	- 1.700	0.0192
Relief	4.800 ± 2.700	4.556 ± 1.333	3.750 ± 1.669	3.200 ± 0.7888	- 1.600	0.0570
Pliability	4.600 ± 2.119	5.333 ± 1.500	3.625 ± 1.996	2.600 ± 1.075	- 2.000	0.0115
Surface Area	3.800 ± 2.098	2.667 ± 1.000	2.125 ± 0.9910	1.800 ± 0.9189	- 2.000	0.0129
Overall Score	23.60 ± 10.09	21.10 ± 8.425	16.63 ± 3.462	13.30 ± 2.869	- 13.30	0.0144
Overall Opinion	5.200 ± 2.201	4.4667 ± 1.414	3.125 ± 0.8345	2.600 ± 0.8433	- 2.600	0.0032

Letztlich reduzierte sich basierend auf den Ergebnissen der zwei Teile des POSAS (siehe Abbildung 16) der zusammengesetzte Score von 58.80 ± 24.21 auf 39.30 ± 16.69 . Dies entspricht einer Reduktion von 33,2% ($p = 0.0036$).

4.1.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Vor der Behandlung lag der durchschnittliche DLQI Score bei 8.90 ± 5.99 . Den größten Anteil an der initialen Gesamtpunktzahl hatte die Kategorie „Daily

activities“, deren Score 2.60 ± 1.65 betrug. Mit 2.00 ± 1.25 und 1.90 ± 2.08 Punkten ähnlich hoch bewertet waren die Kategorien „Symptoms & Feelings“ und „Leisure“. Die weiteren Ausgangswerte lagen bei 0.10 ± 0.32 für „Work & School“, 1.00 ± 1.63 für „Personal relationships“ und 0.90 ± 0.88 für „Treatment“.

Tabelle 7: DLQI Scores (Mean \pm SD) der einzelnen Kategorien vor (T1) und 6 Monate nach der Behandlung (T4). P-Wert zur Veränderung gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test

Kategorie	T1	T4	Δ	p-Wert
Symptoms & Feelings	2.00 ± 1.25	1.30 ± 1.06	- 0.70	0.1108
Daily activities	2.60 ± 1.65	1.70 ± 1.25	- 0.90	0.0039
Leisure	1.90 ± 2.08	0.80 ± 0.63	- 1.10	0.1111
Work & School	0.10 ± 0.32	0.10 ± 0.32	± 0	
Personal relationships	1.00 ± 1.63	0.40 ± 0.97	- 0.60	0.0947
Treatment	0.90 ± 0.88	0.10 ± 0.32	- 0.80	0.0305
Gesamtscore	8.90 ± 5.99	4.70 ± 3.34	- 4.20	0.0030

In Folge der Behandlung nahm die Punktzahl des DLQI in fast allen Kategorien ab (Tabelle 7). Statistisch signifikante Abnahmen der Werte zeigten sich hierbei für „Daily activities“ mit einem Endwert von 1.70 ± 1.25 (-0.90, $p = 0.0039$) und „Treatment“, mit einem Endwert von 0.10 (-0.80 Punkte, $p = 0.0305$). Die Gesamtpunktzahl des DLQI nahm im Verlauf der Studie auf 7.78 ± 4.41 nach 1 Monat, auf 6.00 ± 4.66 nach 3 Monaten und schließlich auf 4.70 ± 3.34 nach 6 Monaten ab. Die Scoreveränderung zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 6 Monaten war deutlich signifikant ($p = 0.0030$).

Tabelle 8: Punkteverteilung des DLQI und deren Aussage vor (T1) und 6 Monate nach der Behandlung (T4), insgesamt 10 Patienten.

Einfluss auf Lebensqualität	T1	T4
kein Einfluss (0-1 Punkte)	1	2
geringer Einfluss (2-5 Punkte)	2	4
moderater Einfluss (6-10 Punkte)	4	4
sehr großer Einfluss (11-20 Punkte)	2	0
extrem großer Einfluss (21-30 Punkte)	1	0

Bezüglich der Verteilung der Gesamtpunktzahlen des DLQI zeigt sich im Vorher/Nachher Vergleich eine deutliche Entwicklung hin zu niedrigeren Punktzahlen und somit zu einem insgesamt gesunkenen Einfluss der Verbrennungsnarben auf die Lebensqualität (Tabelle 8).

4.2 Technische Untersuchungsmethoden

4.2.1 Digitale Fotografie und Vectra X3

Mithilfe der digitalen Fotografie (siehe Abbildung 17) und des Vectra X3 (siehe Abbildung 18) ließ sich die Befundveränderung im Rahmen der Studie dokumentieren. In beiden Verfahren ließ sich gut zeigen, dass die Rötung im Bereich des behandelten Areals nach einem Monat durch die Behandlung gut sichtbar zugenommen hatte. Veränderungen der Hautstruktur ließen sich im Rahmen der digitalen Fotografie bei genauem Hinsehen ausmachen, eine genauere Quantifizierung der Veränderungen war jedoch nicht möglich.

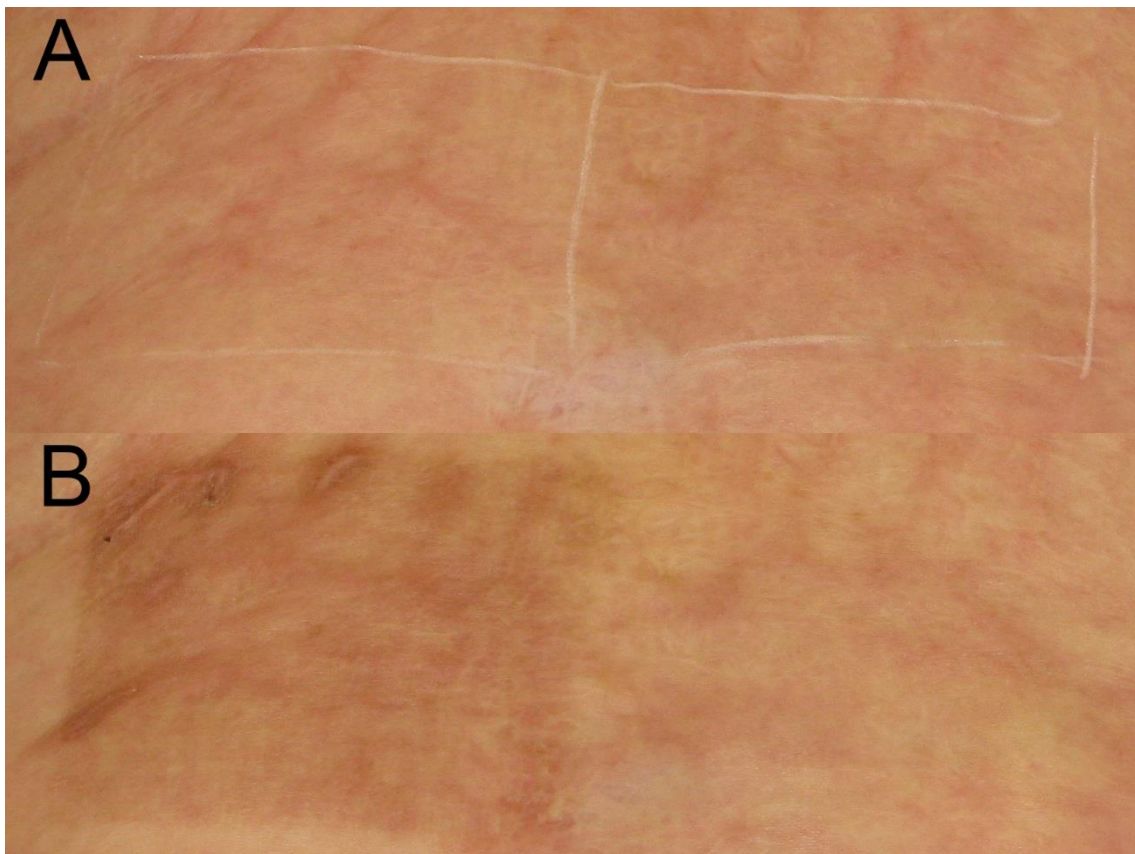


Abbildung 17: Digitale Fotodokumentation (Fotofinder System) zur Abbildung der Veränderungen zwischen dem Ausgangsbefund (A) und dem Befund einen Monat nach der Behandlung (B). Das behandelte Areal befindet sich auf der linken Bildseite, das Kontrollareal auf der rechten.

Im Kontrollareal waren im Verlauf der Studie mittels digitaler Fotografie und Vectra X3 keinerlei Veränderungen auszumachen.

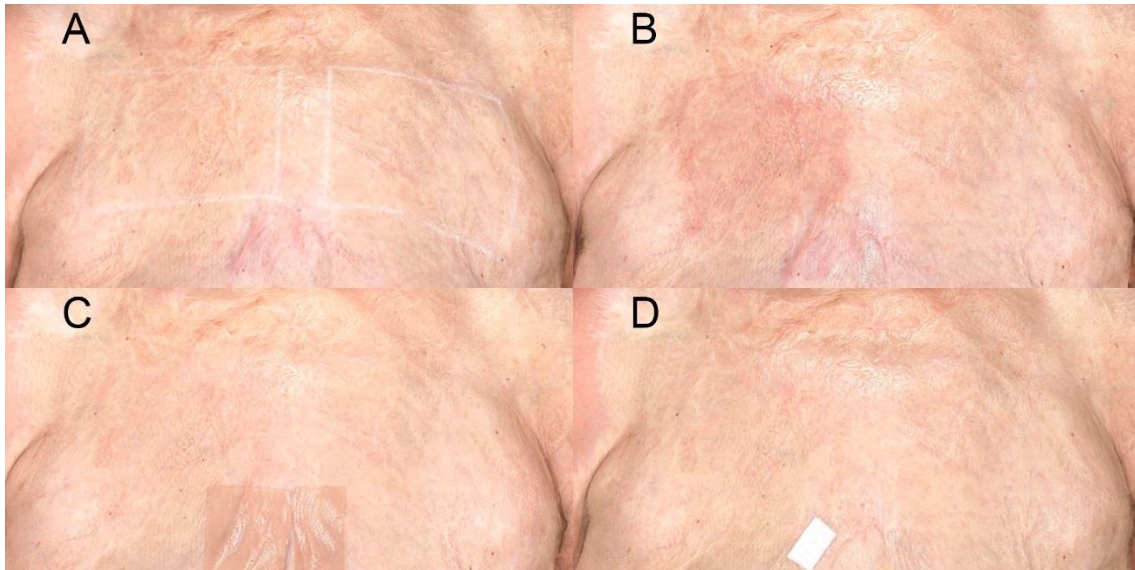


Abbildung 18: Vectra X3 Aufnahme des Behandlungsbefundes (rechte Brustseite der Patientin) und des Befundes des Kontrollareals (linke Brustseite) vor der Behandlung (A), einen Monate nach der Behandlung (B), drei Monate nach der Behandlung (C) und sechs Monate nach der Behandlung (D)

Auch mithilfe der Analysesoftware des Vectra Systems war keine genaue Bestimmung der Reliefveränderung der Haut möglich, da das System, obwohl es zu Dokumentationszwecken standardisierte und deckungsgleiche Aufnahmen anfertigen kann, eine zu geringe Auflösungsfähigkeit besitzt, um das feine Narbenrelief dreidimensional darzustellen und Behandlungs- oder Heilungseffekte quantifizieren zu können.

4.2.2 PRIMOS^{pico}

Die Auswertung der PRIMOS Daten zeigte eine deutlich unterschiedliche Entwicklung zwischen den behandelten und den kontrollierten Hautarealen. Die maximale Profildifferenz (Smax) betrug zu Beginn der Studie in den zu behandelnden Arealen $5127\mu\text{m} \pm 2978\mu\text{m}$ und in den Kontrollarealen $4117\mu\text{m} \pm 2174\mu\text{m}$.

Während es jedoch nach der Behandlung zu einer kontinuierlichen Abnahme der Messwerte auf der behandelten Seite kam – $4664\mu\text{m} \pm 1792\mu\text{m}$ nach 1 Monat, $3632\mu\text{m} \pm 1692\mu\text{m}$ nach 3 Monaten, $3234\mu\text{m} \pm 971,0\mu\text{m}$ nach 6 Monaten – und letztlich eine Gesamtreduktion der maximalen Profildifferenz um 36.92% registriert werden konnte, zeigte das Kontrollareal kaum Wertveränderungen.

Nach 1 Monat lagen die Messwerte bei $4122\mu\text{m} \pm 1966\mu\text{m}$, nach 3 Monaten bei $3824\mu\text{m} \pm 1418\mu\text{m}$ und nach 6 Monaten bei $4184\mu\text{m} \pm 1742\mu\text{m}$. Insgesamt zeigte sich hier also eine Veränderung der Profildifferenz um +1.627%. Die Veränderungen der behandelten Seite waren statistisch signifikant ($p = 0.0273$), die Veränderungen auf der Kontrollseite nicht ($p = 0.8788$). (Abbildung 19)

Smax

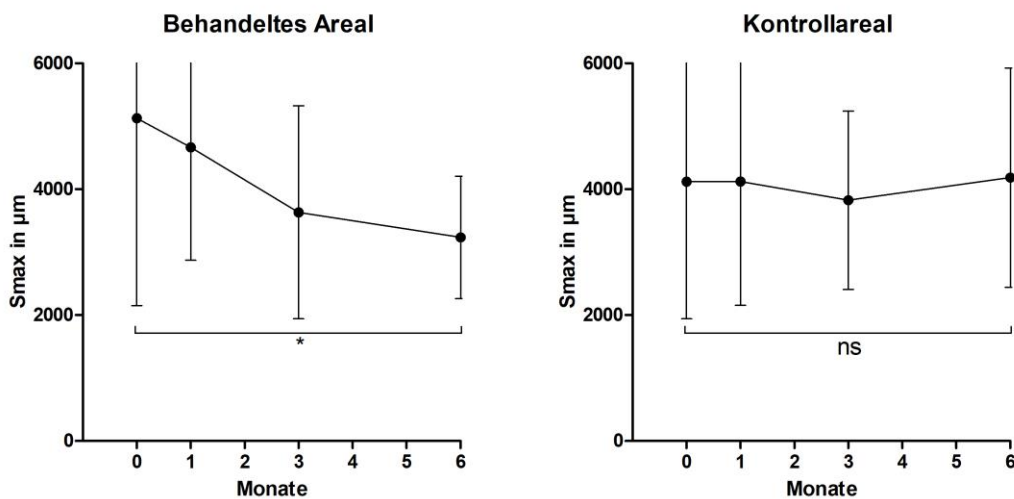


Abbildung 19: Smax, Vergleich der Entwicklung von Behandlungs- und Kontrollareal, Signifikanzen gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test.

Die Entwicklung des Wertes Sz, des Mittelwertes der Differenz der fünf höchsten und fünf tiefsten Punkte des gemessenen Profils, zeigte einen ähnlichen Verlauf. Zu Beginn der Studie betrug der Wert der zu behandelnden Areale $4441\mu\text{m} \pm 2816\mu\text{m}$ und fiel infolge der Behandlung nach einem Monat auf $4258\mu\text{m} \pm 1642\mu\text{m}$, nach drei Monaten auf $3130\mu\text{m} \pm 1679\mu\text{m}$ und nach sechs Monaten schließlich auf $2826\mu\text{m} \pm 983.9\mu\text{m}$. Der Unterschied zwischen dem Anfangswert und dem Endwert (-36.36%) war statistisch signifikant ($p = 0.0488$). (Abbildung 20)

Das Kontrollareal zeigte folgende Wertentwicklung: Zu Beginn der Studie $3817\mu\text{m} \pm 2051\mu\text{m}$, nach einem Monat $3499\mu\text{m} \pm 2000\mu\text{m}$, nach drei Monaten $3382\mu\text{m} \pm 1345\mu\text{m}$ und nach sechs Monaten $3459\mu\text{m} \pm 1430\mu\text{m}$. Der gemessene Unterschied (-9.379%) war statistisch nicht signifikant ($p = 0.4125$).

Sz

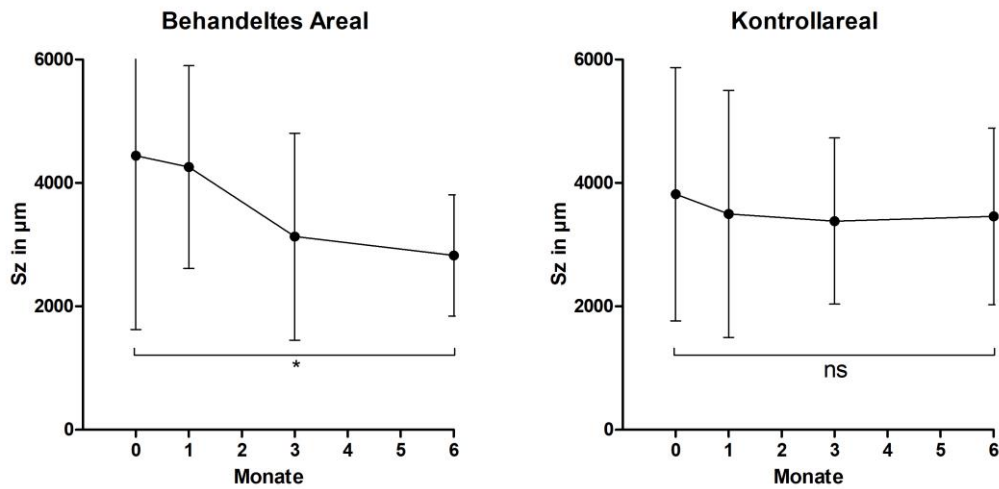


Abbildung 20: Sz, Vergleich der Entwicklung von Behandlungs- und Kontrollareal, Signifikanzen gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test.

Auch optisch lässt sich mithilfe der Höhenbilder des PRIMOS^{pico} eine klare Abflachung der Narben infolge der Behandlung mit dem fraktionierten CO₂-Laser erkennen. (Abbildung 21)

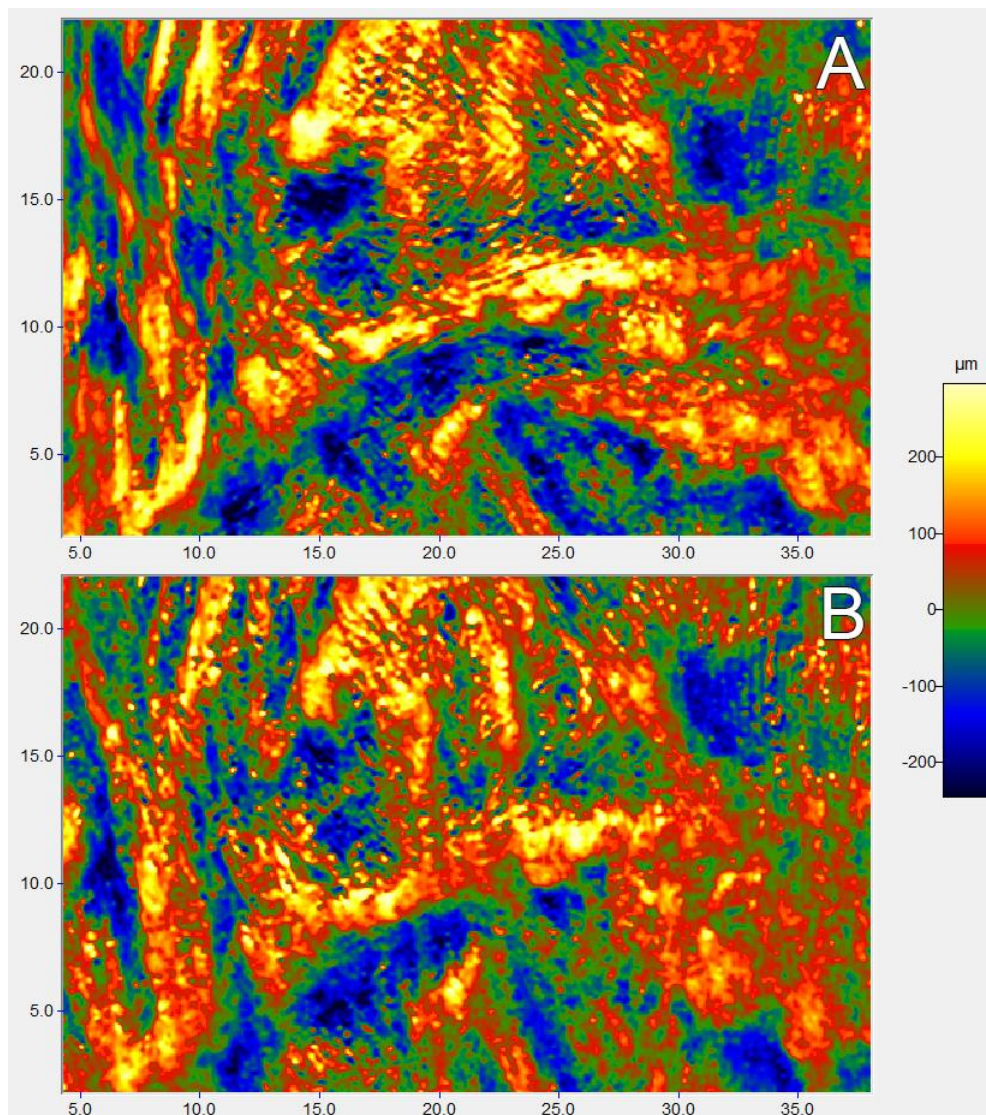


Abbildung 21: PRIMOS^{pico} Höhenbild des Behandlungsareals eines Patienten. A = vor der Behandlung, B = 6 Monate nach der Behandlung. Gut sichtbare Glättung durch Höhenabnahme der Profilspitzen (weniger Gelb) und Reduktion der Profiltäler (weniger Dunkelblau/Schwarz).

Doch auch wenn der Vorher/Nachher Vergleich innerhalb der behandelten Gruppe einen signifikanten Behandlungserfolg suggeriert, so konnte im Vergleich der Werteentwicklungen zwischen beiden Gruppen mithilfe der Regressionsanalyse (siehe Abbildung 22) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Werteentwicklung beider Gruppen festgestellt werden. Bei Smax zeigten sich der p-Wert ($p = 0.08655$) knapp nicht signifikant und für Sz ($p = 0.1800$) konnte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis gemessen werden. Ein möglicher Einflussfaktor hinsichtlich der unterschiedlichen Ergebnisse des Intra- und Inter-Gruppenvergleiches ist hier möglicherweise die geringe Gruppenstärke.

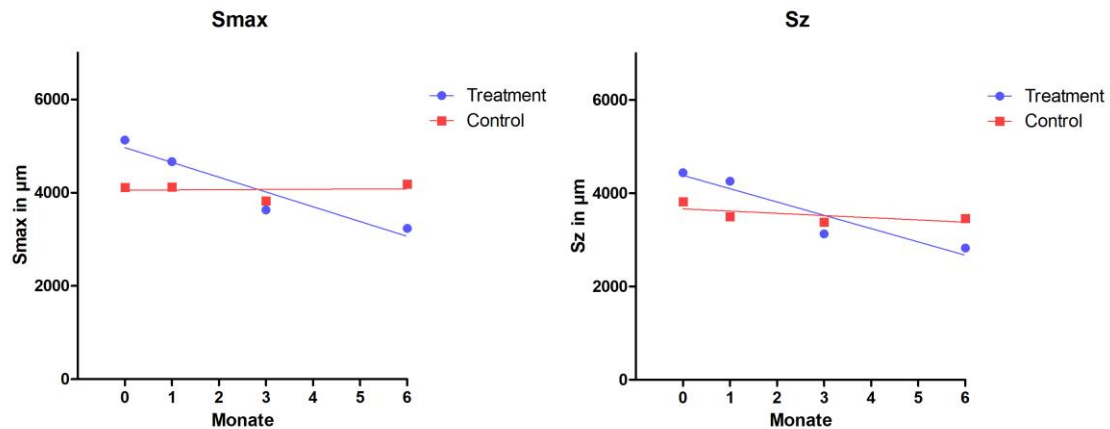


Abbildung 22: Regressionsanalyse zum Verlauf der PRIMOS Messwerte in Behandlungs- (Treatment) und Kontrollgruppe der Studie. Smax ist knapp nicht signifikant ($p = 0.08655$) und Sz ist nicht signifikant ($p = 0.1800$).

4.2.3 Cutometer® dual MPA 580

Mithilfe des Cutometers konnten unterschiedliche Beobachtungen zur Entwicklung von Hautfestigkeit und Hautelastizität gemacht werden. (Tabelle 9)

Die Hautfestigkeit (R0) des Behandlungsareals zeigte zu Studienbeginn einen Messwert von $0.2623\text{mm} \pm 0.09038\text{mm}$. Im Laufe der Beobachtungstermine entwickelte sich der Wert über $0.2443\text{mm} \pm 0.07926$ (nach einem Monat) und $0.2143\text{mm} \pm 0.09698\text{mm}$ (nach drei Monaten) hin zu $0.3420\text{mm} \pm 0.1299\text{mm}$ (nach sechs Monaten). Dies entspricht einer Verminderung der Hautfestigkeit von 30.38% im gesamten Beobachtungszeitraum. Die Messung des Kontrollareals ergab zu Studienbeginn Werte von $0.2908\text{mm} \pm 0.09819\text{mm}$, sowie im weiteren Verlauf $0.2324\text{mm} \pm 0.08369\text{mm}$, $0.2208\text{mm} \pm 0.1034\text{mm}$ und $0.2591\text{mm} \pm 0.1301\text{mm}$. Während die Veränderungen des Behandlungsareals signifikant waren ($p = 0.0212$), war dies beim Kontrollareal nicht nachweisbar. (Abbildung 23)

Tabelle 9: Entwicklung der Cutometer Messwerte R0 und R2 für das Behandlungs- und das Kontrollareal. Absolute und prozentuale Entwicklung der Werte (R2 ist bereits ein prozentualer Wert, deshalb keine absolute Differenz), p-Wert gemäß unpaired T-test/Mann-Whitney test. T1 = Zu Studienbeginn, T4 = Zu Studienende

Messparameter	T1	T4	Δ abs.	Δ proz.	p-Wert
Behandlungsareal					
R0 in mm	0.2623 \pm 0.09068	0.3420 \pm 0.1299	+ 0.0797	+ 30.38%	0.0212
R2	0.8674 \pm 0.1869	0.8071 \pm 0.1699		- 5.030%	0.0696
Kontrollareal					
R0 in mm	0.2908 \pm 0.09818	0.2591 \pm 0.1301	- 0.0317	- 10.90%	0.3592
R2	0.8195 \pm 0.1662	0.8099 \pm 0.1401		- 0.960%	0.8258

Der Parameter R2, der die elastischen Eigenschaften der Haut wiedergibt, zeigte weder im Behandlungs- noch im Kontrollareal eine klare und statistisch signifikante Entwicklung. (Abbildung 24) Im Behandlungsareal wurde der Startwert mit 0.8674 ± 0.1869 gemessen. Nach einem, drei und sechs Monaten betrugen die Werte 0.8726 ± 0.09292 , 0.7605 ± 0.1271 und 0.8071 ± 0.1699 . Insgesamt zeigte sich somit über alle Messungen eine Abnahme des Ausgangswertes von knapp 5%, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Im Kontrollareal betrug der Ausgangswert 0.8195 ± 0.1662 , sowie die Folgewerte 0.8443 ± 0.1253 , 0.7561 ± 0.1800 und 0.8099 ± 0.1401 . Die endgültige Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert war mit 0.960% sehr gering und auch nicht statistisch signifikant.

R0

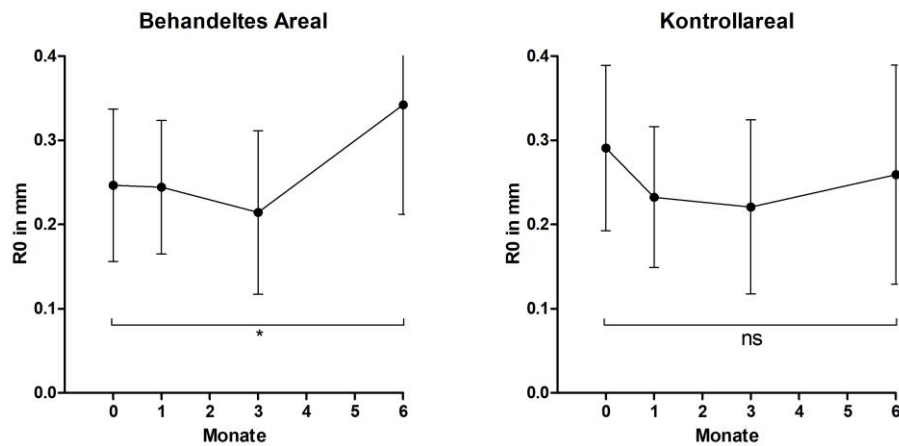


Abbildung 23: Entwicklung des Cutometer Messwertes R0, Signifikanzen gemäß t-test

R2

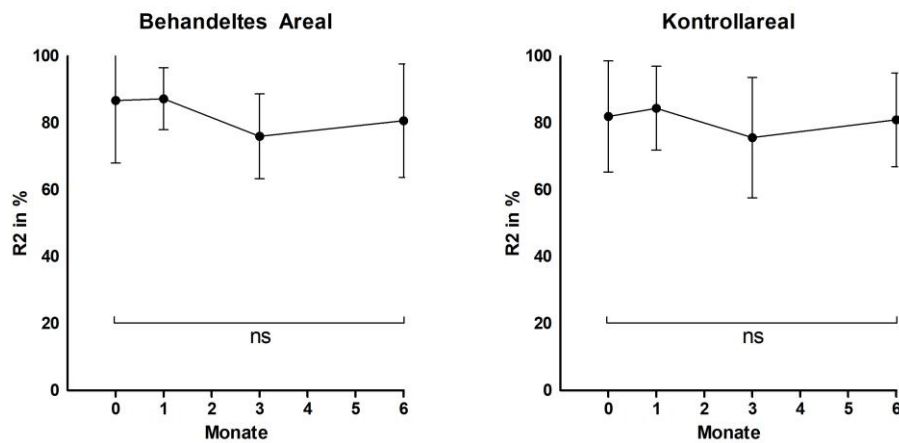


Abbildung 24: Entwicklung des Cutometer Messwertes R2, Signifikanzen gemäß t-test

In der Regressionsanalyse zeigt sich für den Vergleich von Behandlungsareal und Kontrollareal ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung des Parameters R0 ($p = 0.006841$) (Abbildung 25). Die Veränderung des Parameters R2 zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.4039$).

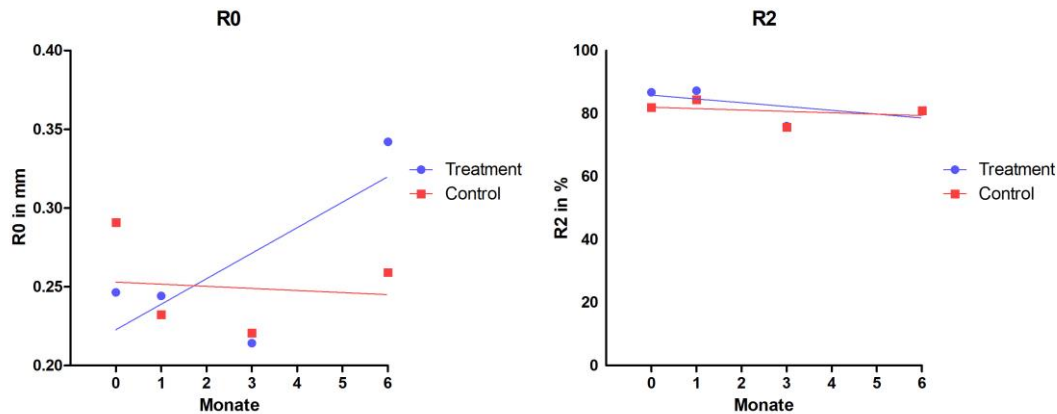


Abbildung 25: Regressionsanalyse zum Verlauf der Cutometer Messwerte in Behandlungs- (Treatment) und Kontrollgruppe der Studie. R0 ist deutlich signifikant ($p = 0.006841$) und R2 ist nicht signifikant ($p = 0.4039$).

5. Diskussion

Das Verbrennungstrauma stellt in der westlichen Welt, vor allem aber in weniger entwickelten Ländern eine alltägliche Verletzungsmodalität dar. Neben einer immer noch ausgeprägten Mortalität gehen Verbrennungen mit langjähriger Morbidität, mit funktionellen, ästhetischen und psychologischen Einschränkungen einher. Dies bedeutet nicht nur individuell starke Einschränkungen für die betroffenen Patienten, sondern auch gesellschaftspolitisch einen großen strukturellen und finanziellen Aufwand für die Rehabilitation und Pflege der Betroffenen. Die Entwicklung von effektiven Therapieschemata zur Verbesserung der posttraumatischen Einschränkungen von Verbrennungspatienten ist daher von großer Wichtigkeit.

Ziel dieser Arbeit war es, so objektiv wie möglich, zu evaluieren, welchen Effekt die Behandlung von Verbrennungsnarben durch einen fraktionierten CO₂-Laser hat. Im Rahmen kleinerer Studien konnte zwar bereits gezeigt werden, dass eine fraktionierte CO₂-Laserbehandlung Auswirkungen auf die Narbenqualität hat, allerdings variierten in den jeweiligen Studien die Anzahl der Behandlungen und die Abstände zwischen den Behandlungen. Zugleich wurden in der Regel keine standardisierten Behandlungsschemata verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen den behandelten Patienten zu erreichen. Die verwendeten

Messverfahren orientierten sich zudem maßgeblich an subjektiven Scores und nicht an objektiven klinischen Messmethoden. Es wurde daher untersucht, ob eine in Pilotstudien als klinisch effektiv eingestufte Therapiemaßnahme in der Lage ist im Rahmen einer einzigen Behandlung objektiv messbare Veränderungen in Verbrennungsnarben zu erreichen, um somit eine gute Grundlage für zukünftige Studien und deren Verlaufskontrollen zu schaffen.

Aktuelle Leitlinien zur Behandlung überschießender Narben empfehlen diese Behandlungsmethode bereits, es existieren gleichzeitig aber kaum Daten dazu, die auf systematischen, kontrollierten und objektiv dokumentierten Studien basieren. Es werden deshalb mehr Daten zum Therapieeffekt des fraktionierten CO₂-Lasers für die Behandlung flächiger hypertropher Narben benötigt.

So geht es nicht nur um die Bestätigung von Leitlinienempfehlungen, sondern auch darum, Patienten, die unter ästhetisch und funktionell stark einschränkenden Narben leiden, die sich einem gesellschaftlichen Stigma ausgesetzt sehen und die mit schweren psychologischen Beeinträchtigungen zu kämpfen haben, eine erwiesenermaßen effektive Therapiemöglichkeit bieten zu können.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit einer einzigen Behandlung mit dem fraktionierten CO₂-Laser nicht nur eine deutliche Abflachung der Hautprofilunregelmäßigkeiten um 36% erreicht werden konnte, sondern auch eine Verbesserung der Hautfestigkeit um 30%. Im Vergleich mit den Kontrollarealen konnten vor allem die Effekte der Haut- bzw. Narbenfestigkeitsverbesserung durch die Laserbehandlung signifikant belegt werden. Dies war bei den PRIMOS^{pico} Parametern zum Narbenrelief nicht der Fall. Trotz deutlicher nachgewiesener Abflachung im behandelten Areal reichte ein Glättungseffekt von knapp 36% nicht aus, um im Vergleich mit dem Kontrollareal statistische Signifikanz zu erreichen. Beim behandelten Areal lag jedoch im Vergleich zum Ausgangsbefund eine signifikante Veränderung vor.

Durch die Verwendung moderner, klinischer Fragebögen konnte die Narbenentwicklung auf Basis der Beobachtungen von Patienten und Untersucher genauer charakterisiert werden. Signifikante Verbesserungen konnten hinsichtlich der Gesamtbewertung der Narben durch die Patienten und die

Untersucher dokumentiert werden. Außerdem ließ sich eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualitätsbewertung infolge der Behandlung ermitteln.

Die verwendeten Dokumentations- und Messmethoden wurden so gewählt, dass nach Möglichkeit alle klinisch relevanten Narbenparameter erfasst und evaluiert werden konnten. Gleichzeitig wurde sichergestellt, dass die Ergebnisse nicht nur durch den Untersucher, sondern auch die Patienten nachvollzogen werden konnten.

Betrachtet man die Entwicklung der einzelnen Messwerte, so fallen einige Besonderheiten auf. Einen Monat nach der Behandlung zeigen diverse Werte eher eine Verschlechterung an. Dies ist auffällig bei den Werten „Pigmentation“, „Vascularity“ und „Height“ bei der Vancouver Scar Scale, bei den Parametern „Vascularity“, „Pigmentation“ und „Pliability“ in der POSAS Observer Scale sowie bei dem Parameter „Pruritus“ der POSAS Patient Scale. Die verwendeten Fragebögen bilden hier gut die klinisch beobachtete Entwicklung der Narben nach der Behandlung ab. So bestehen zu diesem Zeitpunkt noch eine Rötung des behandelten Areals, sowie ein leicht dunkler Teint im Vergleich zur umliegenden Haut. Durch eine Restschwellung kann zudem die Geschmeidigkeit der Haut bisweilen leicht vermindert sein. Ähnliche Effekte konnten bei fraktionierter Laserbehandlung der tiefen Dermis Grunewald et al. zeigen, in deren Studie 28 Tage nach der Behandlung anhaltend ein Entzündungszellinfiltrat in der histologischen Auswertung als Zeichen andauernder Abbauvorgänge der koagulierten Matrixbestandteile vorlag.(87)

Jedoch lässt sich anhand der weiteren Entwicklung im folgenden Beobachtungsintervall gut der passagere Charakter dieses Zustands erkennen. So konnte zwischen dem zweiten und dritten Beobachtungszeitpunkt die größte Abnahme der meisten Fragebogenparameter im Laufe der ganzen Studie beobachtet werden konnte.

Es zeigte sich hier auch, dass die mithilfe des Cutometers gemessene signifikante Verbesserung der Narbenfestigkeit im Rahmen der Fragebogenuntersuchungen bestätigt wurde. Im Observer Teil des POSAS zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Bewertung der ‚Pliability‘

(Narbengeschmeidigkeit) und auch in der Patientenbewertung konnte in der Kategorie ‚Stiffness‘ eine Abnahme der Narbenfestigkeit dokumentiert werden und somit die Behandlungseffektivität des fraktionierten CO₂-Lasers hinsichtlich dieses zentralen Narbenparameters gezeigt werden.

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der Messwerte, so zeigt sich anhand der Fragebogenmesswerte in der Vancouver Scar Scale vor allem im Intervall zwischen einem und drei Monaten nach der Behandlung ein deutlicher Effekt. Experimentell konnten anhand von Hautbiopsien in diesem Intervall um etwa 2 Monate nach der Behandlung eine deutliche Veränderung der Kollagenkonzentration im Vergleich zur Untersuchung vor der Behandlung nachgewiesen werden. Während initial das in flächigen hypertrophen Narben häufige Kollagen Typ I dominierte, zeigten sich nach der Laseranwendung eine normalisierte Rate von Kollagen Typ I und III, sowie eine Zunahme des Anteils der elastischen Fasern, was für eine Normalisierung der Hautarchitektur spricht.(49) Dies wäre auch ein Erklärungsansatz für die Entwicklung der PRIMOS Parameter, die vor allem im Zeitraum zwischen einem und drei Monaten nach der Behandlung stattfand.

Schwierig einzuordnen ist die Entwicklung der Cutometer Parameter. R0 als Parameter für die Hautfestigkeit zeigt hier erst am letzten Messpunkt eine deutliche Zunahme (entspricht einer Abnahme der Haut-/Narbenfestigkeit). Denkbar ist, dass hier unter anderem die geringe Fallzahl zu einer nicht unerheblichen Schwankung der Mittelwerte führt, letztlich bewegt sich auch die Standardabweichung in einem großen Rahmen. Andererseits ist bekannt, dass Narbenumbauprozesse auch nach einem halben Jahr nach Behandlung noch andauern können(88), weshalb auch ein Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten empfohlen wird.(89)

Interessant ist die Entwicklung der DLQI Werte. Hier zeigt sich trotz der Behandlung von relativ kleinen Flächen eine signifikante Abnahme der Ausgangswerte und im Vergleich zum Beginn der Studie verminderter Einfluss der Verbrennungsnarben auf die Lebensqualität. Bei Patienten mit einer Vielzahl von Vorbehandlungen und einer langen Behandlungshistorie mag auch der Erfolg der Therapie an diesen kleinen Flächen und somit die Aussicht auf eine Verbesserung ihrer Narbenproblematik zu den beobachteten Entwicklungen

beigetragen haben. Abschließend klären lässt sich dies jedoch nicht. Das Potential zur positiven Beeinflussung der Lebensqualität von Patienten mit Verbrennungsnarben ist dennoch eine wichtige Beobachtung, nachdem die starke psychologische Beeinträchtigung von Verbrennungspatienten gut bekannt ist, wenngleich sie häufig nicht nur durch die Narben selbst begründet ist. (90-92)

Um im Rahmen dieser Studie die Narbenentwicklung so sensitiv wie möglich abzubilden, wurde versucht durch eine Mischung verschiedener technischer, objektiver Messmethoden und medizinischer Fragebögen möglichst alle Narbenparameter adäquat zu erfassen. Um eine objektive Auswertung der Daten von Behandlungs- und Kontrollareal zu erhalten wurden für den Vergleich die untersucherunabhängigen technischen Messmethoden verwendet. Für die Bewertung des Behandlungsergebnisses wurden zusätzlich etablierte und in Klinik und Wissenschaft häufig verwendete Fragebögen verwendet.

Die Auswertung des Oberflächenprofils mithilfe des PRIMOS^{pico} Systems funktioniert sehr gut, nachdem es nicht nur die Möglichkeit liefert durch die Projektion der Voraufnahme die möglichst deckungsgleiche Ausrichtung der Folgeaufnahmen zu erreichen und zudem über untersucherunabhängige Auswertungsalgorithmen verfügt, die die gesamte Aufnahmefläche berücksichtigen. Obwohl es zu minimalen Abweichungen hinsichtlich der Ausrichtung der Aufnahmen kommen kann und so eine Verfälschung des Ergebnisses durch extreme Profilspitzen oder -täler möglich wäre, kann dies auf Basis der deutlichen und statistisch signifikanten Veränderungen auch im Rahmen der gemittelten Oberflächenparameter Sz (Zehnpunktwert) prinzipiell ausgeschlossen werden. Letztlich bietet das PRIMOS System eine Vielzahl von Analyseparametern, deren individuelle Eignung für die Untersuchung von Narben noch nicht abschließend geklärt ist. Während gerade die Eignung von Sz für die Untersuchung von Narben bereits wissenschaftlich untersucht und bestätigt werden konnte, existieren insgesamt kaum Studien, welche die Anwendbarkeit und die Aussagekraft der verschiedenen analysierbaren Parameter weiter charakterisieren. (79) Trojahn et al. untersuchten die Reliabilität und Validität verschiedener PRIMOS Parameter an menschlicher Haut, bezogen hier jedoch lediglich Parameter der Linienrauheit (unter anderem R_{max}, R_z, R_a) und nicht der Flächenrauheit ein, wie in dieser Arbeit. Es zeigte sich, dass die genannten

Parameter bei der Analyse des Hautreliefs bevorzugt werden sollten.(93) Nachdem die Messung der Linienrauheit jedoch explizit das manuelle Ziehen einer Linie im Messfeld erfordert, welche anschließend auf ihre Rauheit analysiert wird und somit weder die gesamte gemessene Fläche in Betracht gezogen wird, noch eine echte Untersucherunabhängigkeit im Rahmen der Analyse gegeben ist, erfolgte im Rahmen der Studie die automatisierte Einbeziehung der ganzen Fläche durch die Evaluation der Flächenrauheit.

Während die Auswertung der Oberflächenrauheit durch das PRIMOS^{pico} System eine flächenbezogene Auswertung ermöglicht, ist dies in der Bewertung der Hautfestigkeit und –elastizität mit dem Cutometer nicht möglich. Auch bei Verwendung mehrerer Messpunkte bleibt die Auswertung sehr punktuell. Mit einem Sondenöffnungsdurchmesser von 2mm ist es zudem fast unmöglich Folgemessungen an derselben Stelle durchzuführen. Im Vergleich zum gemessenen Areal ist die Sondenöffnungsfläche äußerst klein, sodass hinterfragt werden muss, wie viele Einzelmessungen nötig sind, um die Hautfestigkeits- und Elastizitätsparameter adäquat wiederzugeben. Auffällig waren zudem die im Rahmen der Messung ermittelten hohen Werte für den elastischen Parameter R2. Die hier gemessenen Werte für Behandlungs- und Kontrollareal zeigten hierbei höhere Werte (rechnerisch höhere Elastizität) als andere Studien bei jungen gesunden Menschen finden konnten.(94) Nachdem jedoch sehr feste Haut nur schwer durch Unterdruck auslenkbar ist und nach Ablassen des Druckes die vorherige Position fast sofort erneut einnimmt, führt dies im Rahmen der Messungen zu falsch hohen Elastizitätswerten. Dieser Effekt wurde vorab bereits in einzelnen Studien als Ceilingeffekt beschrieben und konnte nun auch in dieser Arbeit erneut nachgewiesen werden. Nedelec et. al beschreiben hier dass auf Basis des geringen durch das System erzeugten Unterdruckes nur eine geringe Auslenkung bei sehr festem Narbengewebe erfolgt und dass hierdurch die Auflösbarkeit von Veränderungen und somit die Sensitivität des Gerätes im Vergleich zu stärker auslenkbarem Gewebe (weniger schwere Narbenbildung oder gesunde Haut) sehr gering ist oder gar nicht erst adäquat abgebildet werden kann. An festerem Hautgewebe, wie es bei hypertrophen Narben der Fall ist, scheint somit die Einsetzbarkeit des Cutometers zur Einschätzung der Elastizität unzureichend zu sein. Ob dies am zu geringen Ansaugdruck des Systems liegt oder ob durch Veränderung der Untersuchungsparameter (Ansaug- und

Ablassphase, Wiederholungsfrequenz) Einfluss auf die Reliabilität genommen werden kann, verbleibt unklar, nachdem auch hier kaum Untersuchungen zur Anwendung an Narbengewebe vorliegen, die dahingehend eine genauere Analyse durchführen.(85, 95)

Für eine weitere Auswertung der Hautelastizität wäre somit eine histologische Auswertung der Haut mit Evaluation der elastischen Faserdichte und –architektur notwendig, die jedoch im Rahmen dieser Studie aufgrund fehlender Genehmigung durch die Ethikkommission nicht durchgeführt werden konnte.

Sieht man sich die weitere Evaluation der Narbenqualität auf Basis der Fragebögen POSAS und VSS an, so verlaufen die Werte des POSAS Observer Teils und der Vancouver Scar Scale sehr ähnlich. Nachdem beide Fragebögen häufig verwendet werden, muss man sich dennoch fragen, ob es im Rahmen zukünftiger Studien Sinn macht, dem POSAS aufgrund seines detaillierteren Designs den Vorzug zu geben. Zu diesem Schluss kommen auch Deng et al. in ihrem 2018 erschienenen Übersichtsartikel über die Messung von Vaskularisierung von Narben, in dem der POSAS als sensitivere Option beschrieben wird.(96) Ein weiterer Vorteil des POSAS ist die Berücksichtigung der Patientenperspektive. Während sich erfahrungsgemäß mit patientenbewerteten Fragebögen häufig eine deutlich pessimistischere Einschätzung durch die Patienten als durch das ärztliche Personal zeigt(97), konnte in dieser Studie eine signifikante Abnahme der POSAS Patient Scale demonstriert werden. Zwar zeigten die Einzelkategorien keine signifikanten Veränderungen, klar rückläufige Tendenzen waren allerdings in mehreren Kategorien zu beobachten.

Die Wichtigkeit der Patientenperspektive darf nicht unterschätzt werden, weil gerade bei Verwendung von sehr sensiblen Messmethoden, wie dem PRIMOS^{pico} und dem Cutometer auch Veränderungen entdeckt werden können, die ohne weitere Hilfsmittel kaum wahrnehmbar sind. Letztlich zeigt sich erst über die Verwendung der Fragebögen, dass die positiven Ergebnisse der technischen Analysen auch für die Patienten wahrnehmbar sind und somit überhaupt erst klinische Relevanz erhalten.

Der Stellenwert dieser Veränderungen wiederum schlägt sich im DLQI nieder. Nachdem Einschränkungen der Lebensqualität durch Symptomlast, sowie funktionelle und ästhetische Beeinträchtigung häufig die Grundlage des Behandlungswunsches sind und durch den DLQI abgebildet werden, zeigt eine Abnahme der Punktzahl hier einen Therapieerfolg an. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass das Patientenkollektiv zu Studienende im Hinblick auf die Lebensqualität weniger eingeschränkt ist als zu Studienbeginn. Zwar kann auf Basis des Fragebogens kein kausaler Zusammenhang bewiesen werden, jedoch sind entsprechende Effekte hier naheliegend. Auch in der Studie von Issler-Fisher et al. zeigte sich 2017 nach lediglich einer CO₂-Laserbehandlung von hypertrophen Verbrennungsnarben eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Rahmen der Messung mittels Burn-Specific Health Scale (BSHS-B).(98)

Bisher konnten zu den molekularen und klinischen Wirkungsmechanismen des fraktionierten CO₂-Lasers verschiedene Beobachtungen gemacht werden. So konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung einen Einfluss auf die Expression von Hitzeschockproteinen, Matrixmetalloproteasen, Wachstumsfaktoren der TGF- β Familie und weiterer Faktoren der Wundheilung und Narbenbildung hat.(46) Ferner konnte gezeigt werden, dass durch Hitzeschocks stärker exprimierte Hitzeschockproteine zu höheren Konzentrationen von Procollagen I und III in Fibroblasten der Haut führen.(44) Mehrere klinische Studien konnten im Folgenden Verbesserungen von klinischen und histologischen Parametern zeigen(47-49, 99), wobei in vielen Studien lediglich digitale Fotografie und Fragebögen zur Auswertung verwendet wurden und keine nichtinvasiven objektiven Messmethoden zur genaueren Charakterisierung der Narbenentwicklung. Obwohl bisher Studien mit kontrollierten Designs veröffentlicht wurden, erfolgte hier häufig kein direkter Vergleich der einzelnen Gruppen, sondern lediglich eine Analyse der Daten innerhalb der Gruppen und eine anschließende Gegenüberstellung der Ergebnisse.(43, 45)

Offen blieb im Rahmen der bereits existierenden Studien bisher, in welchem Umfang sich die Narben entwickeln, wenn sie einmalig mit standardisierten Einstellungen behandelt werden und wie sich diese Entwicklung im Vergleich zu

einer unbehandelten Kontrolle verhält. Für das Kontroll-Design wurden in der vorliegenden Arbeit erstmals Untersuchungsmethoden verwendet, die – im Gegensatz zu Fragebögen – unabhängig von Untersucher-Bias sind und wodurch objektiv das Potential der Behandlung beschrieben werden kann. Eindeutige Effekte zeigten sich hier für die Entwicklung der Hautfestigkeit, die mit einmaliger Behandlung bereits statistisch signifikant reduziert werden konnte. Obwohl deutliche Veränderungen im Hautrelief innerhalb der Behandlungsgruppe gezeigt werden konnten, waren diese im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. Wenngleich ein Teil der Ergebnisse hier knapp nicht signifikant war und dennoch deutliche Veränderungen in den behandelten Arealen gezeigt werden konnten, bleibt zu hinterfragen, ob das Ergebnis aufgrund zu konservativer Behandlung oder Einstellungen bei den glättenden Behandlungsschritten oder aufgrund des Studiendesigns und einer unzureichenden Fallzahlschätzung keine signifikanten Veränderungen zeigte. Letztlich sind die Fähigkeiten des fraktionierten CO₂-Lasers für die Korrektur des unregelmäßigen Oberflächenreliefs auch in der Literatur gut dokumentiert. Bereits Cervelli et al. beschrieben 2010 in ihrer Studie zur Behandlung von posttraumatischen und pathologischen Narben mit dem gleichen Laser, der auch im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, eine signifikante Verbesserung der Hauttextur.(43) Christophel et al. verglichen eine fraktionierte CO₂-Laserbehandlung mit der Dermabrasion hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung von postoperativen Narben. Hier zeigte sich eine vergleichbare Effektivität des CO₂-Lasers hinsichtlich der Narbenglättung, bei jedoch überlegenem Sicherheitsprofil.(100) Trotz nicht vollständig signifikanter Messwerte im Rahmen dieser Studie ist daher weiter von der bekannten Effektivität des fraktionierten CO₂-Lasers für diese Indikation auszugehen. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie scheint es wahrscheinlich, dass für eine deutliche Korrektur des Oberflächenreliefs mehr als eine Sitzung nötig ist, wie es etwa auch bei der Behandlung von Aknenarben der Fall ist. Dies ist auch der Standpunkt von Expertengruppen, die für Indikation der Narbenbehandlung mindestens drei Sitzungen mit dem fraktionierten CO₂-Laser empfehlen.(88) Dass signifikante Ergebnisse bereits nach einer Sitzung vorliegen, lässt vermuten, dass durch weitere Behandlungen noch deutlich ausgeprägtere Verbesserungen des Narbenbildes möglich sein könnten.

Die klinische Erfahrung zeigt jedoch auch, dass die endgültigen Ergebnisse aufgrund der andauernden Umbauprozesse des Kollagengerüsts der Dermis erst etwa 6-9 Monaten nach einer Behandlung zu erwarten sind.(101, 102)

Die Verwendung von unterschiedlichen Fragebögen ergänzte die technischen Messmethoden gut, ist aber naturgemäß auf beiden Seiten durch ein deutliches Bias behaftet. Unterschiedliche Ansprüche und Erwartungshaltungen beeinflussen die Reliabilität der Ergebnisse, wodurch die Eignung im Hinblick auf eine kontrollierte Studie hinterfragt werden müsste. Deshalb wurde in dieser Studie darauf verzichtet die Fragebögen zur Analyse des Gruppenvergleichs zu verwenden und stattdessen Wert auf möglichst objektive und biasunabhängige Messmethoden gelegt.

Unbefriedigend zeigten sich die Ergebnisse aus der Verwendung des Vectra Systems. Während die standardisierten und identisch ausgeleuchteten Fotoaufnahmen zu Dokumentationszwecken gut geeignet sind, ließ sich über die integrierten Messmodule keine verwendbare Evaluation der Therapiemaßnahmen durchführen. Limitierend war hierfür die fotografische Auflösung des Systems, die nicht in der Lage war die Feinheiten der Narben dreidimensional abzubilden. Letztlich muss auch diskutiert werden, ob standardisierte Fotoaufnahmen mit einem digitalen Fotosystem im Rahmen ähnlicher Studien nicht eine bessere Option zur Fotodokumentation darstellen, da sie bei einer höheren Auflösung, besserer Mobilität und Flexibilität sowie deutlich geringerer Kosten deutliche Vorteile gegenüber dem verwendeten Vectra System bieten.

Im Rahmen dieser Studie zeigen sich eine Reihe von Limitierungen. Die Patientenzahl ist mit insgesamt 10 Teilnehmern relativ gering. Zwar konnte durch die Kontrolle im Patienten selbst eine intrinsische Verdoppelung der Fallzahl erreicht werden, dennoch resultieren starke Schwankungen der Messungen, hohe Standardabweichungen und eine reduzierte statistische Aussagekraft beziehungsweise Power. In der Literatur existieren bis dato wenige große kontrollierte Studien zur Verbrennungsnarbenbehandlung mit dem CO₂-Laser. Cervelli et al. verglichen 2010 die Effekte einer fraktionierten CO₂-Laserbehandlung mit einer Dermabrasion an insgesamt 60 Patienten (30 pro Gruppe) in einer der größten kontrollierten Studien zu dieser Thematik.(43)

Blome-Eberwein et al. konnten sogar 80 Patienten in ihrer kontrollierten Studie einschließen.(103) Viele Studien haben jedoch weniger als 20 Patienten inkludiert.(45, 104)

Im Rahmen des standardisierten Behandlungsplans erfolgte die Verwendung einheitlicher Behandlungsparameter an allen Patienten. Lediglich die Anpassung der MicroPulse Energy erfolgte im ersten Behandlungsschritt individualisiert um der unterschiedlichen Narbendicke bei den jeweiligen Patienten Rechnung zu tragen und jeweils die tiefe Dermis zu erreichen um dort über die lokale Hitzeentwicklung den gewünschten Behandlungseffekt zu erzielen. Zwar ist der zweite Behandlungsschritt mit der oberflächlichen Ablation feiner Narbenstränge hoch individuell, je nachdem ob entsprechende Narbenstränge vorliegen oder nicht und in welchem Ausmaß das der Fall ist, dennoch konnte hier ein einheitlicher Behandlungsplan geschaffen und angewendet werden, dessen Abfolge und Einstellungen mit geringen Abweichungen seither auch als Herangehensweise für die CO₂-Laserbehandlung von Verbrennungsnarben empfohlen wird.(55) Im Rahmen dieser Abfolge liegt der Fokus zunächst auf der Induktion von Remodellingvorgängen in der tiefen Dermis, bevor im zweiten und dritten Behandlungsschritt der Fokus auf dem Abtragen prominenter Narbenstränge und einer generellen oberflächlichen Narbenglättung liegt. In vielen anderen Studien erfolgt entweder keine dezidierte Beschreibung der exakten Therapieparameter oder die Behandlungsparameter, die Behandlungsanzahl oder sogar die Lasermodalitäten sind so variabel, dass ein Vergleich der Ergebnisse nur schwer möglich ist.(47, 52) Dies stellt somit eine der wenigen aktuell verfügbaren Studien dar, die aufgrund ihres standardisierten Behandlungsplanes, der zudem im Detail veröffentlicht wurde, eine interne und externe Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet.

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie erfolgte einerseits innerhalb der behandelten und der unbehandelten Gruppe ein Vorher/Nachher Vergleich zwischen den Werten, die vor der Behandlung erhoben wurden und den Werten zum Abschluss der Studie. Hiermit sollte der Behandlungseffekt in der behandelten Gruppe analysiert werden und gleichzeitig untersucht werden, ob eine intrinsische Veränderung der unbehandelten Narben durch andauernde Narbenumbauprozesse vorlag. Während durch die Untersuchung der

behandelten Narben eindeutige, signifikante Veränderungen für das Narbenrelief und die Narbenfestigkeit gezeigt werden konnten, zeigten sich die unbehandelten Narben ohne Veränderungen. Nachdem im Rahmen dieser Studie lediglich Patienten mit reifen Narben eingeschlossen wurden, war hier auch primär keine Veränderung dieser Areale zu erwarten gewesen.

Um letztlich jedoch zu erörtern, ob die Veränderungen in der behandelten Gruppe sich signifikant von der Kontrolle unterscheiden, erfolgte hier die lineare Regressionsanalyse und der Vergleich der Steigungen. Optimalerweise wäre die Auswertung hier mit einer zweifaktoriellen repeated-measures analysis of variance (ANOVA), die einerseits den Effekt der Zeit, andererseits den Effekt der Therapie in die Berechnung miteinbezieht erfolgt. Hierfür hätten jedoch komplette Datensätze vorliegen müssen. Nachdem bei der Cutometermessung einzelne Werte aufgrund von Artefakten aus der Messreihe entfernt werden mussten, war hier eine Anwendung dieses Tests nicht möglich. Zwar hätten entsprechende Lücken durch Imputation gefüllt werden können, bei der geringen Fallzahl dieser Studie hätte dies jedoch zu einem erheblichen Verfälschen der Studiendaten führen können, weshalb diese Option verworfen wurde. Die Analyse mithilfe der Regression stellt daher für den Gruppenvergleich bei der Narbenfestigkeit (R_0) einen Behelf dar, dessen Aussagekraft kritisch betrachtet werden muss, während die Wertentwicklung der Werte für das Narbenrelief (S_{max} und S_z) durch die lineare Regression gut abgebildet werden konnte.

Letztlich zeigt sich auch hier erneut die Limitierung durch die geringe Probandenzahl. Dies betrifft auch die ausgebliebene statistische Analyse der Messpunkte nach einem und drei Monaten. Zu untersuchen zu welchem Zeitpunkt statistisch der Großteil des Therapieeffektes zu erwarten ist, könnte helfen Therapiepläne aufzustellen und optimale Behandlungsintervalle zu planen. Eine entsprechende Analyse war jedoch im Rahmen dieser Studie nicht möglich, da durch multiples Testen eine weitere Ausdünnung der statistischen Aussagekraft der Daten zu erwarten gewesen wäre.

Für zukünftige Studien bleiben nun die Anwendung der Grundlagenergebnisse und deren Umsetzung im Rahmen systematischer klinischer Behandlungsabläufe. Der Fokus sollte darauf liegen zu evaluieren wie viele Behandlungseinheiten benötigt werden, um eine signifikante Korrektur des

Hautreliefs zu erreichen, wie weit Hautfestigkeit und –elastizität normalisiert werden können und in welchem Rahmen und wann eine Wiederherstellung einer physiologischen Hautarchitektur durch die Behandlung mit dem fraktionierten CO₂-Laser möglich ist.

Um ein möglichst hohes Evidenzniveau zu erreichen, empfehlen sich für die weiteren Untersuchungen ein kontrollierter Versuchsaufbau und die Dokumentation mit möglichst objektiven Dokumentationsmethoden, um den CO₂-Laser zur Behandlung von flächigen hypertrophen Narben als zuverlässige und sichere Therapieoption zu etablieren.

Wichtig ist hierbei, dass diese Methode kein Konkurrenzverfahren zu bestehenden konservativen und chirurgischen Maßnahmen darstellt, sondern Ärzten und Patienten als zusätzliche Option zur Verfügung steht, um ästhetische und funktionelle Einschränkungen durch flächige hypertrophe Narben weiter zu behandeln.

6. Zusammenfassung

Flächige hypertrophe Narben entstehen durch Verbrennungen, Verbrühungen oder Verätzungen. Die resultierende unregelmäßige Narbenbildung ist gekennzeichnet durch die Bildung indurierter Stränge, von Kontrakturen und einer hypertrophen, stark unregelmäßigen Hautoberfläche. Dadurch kommt es nicht nur zu einer enormen ästhetischen Beeinträchtigung, sondern auch funktionellen Einschränkungen. Die starke Vernarbung kann zudem eine deutliche Belastung der täglichen Lebensqualität mit sich bringen und geht nicht selten mit einer Stigmatisierung in der Öffentlichkeit einher, die das Wohlbefinden der Patienten weiter einschränkt.

Während in der Akutversorgung von Verbrennungen, Verbrühungen und Verätzungen dezidierte Behandlungskonzepte existieren, die seit Jahren wohlerprobt sind, ist die Versorgung der resultierenden Narben wenig standardisiert und es fehlen evidenzbasierte Therapieempfehlungen.

Die aktuellen internationalen Leitlinien zur Behandlung überschießender Narben empfehlen für die Behandlung flächiger hypertropher Narben den Einsatz des fraktionierten CO₂-Lasers.

Erste Pilotstudien konnten mithilfe digitaler Fotografie, unterschiedlichen Fragebögen und histologischen Untersuchungen die Wirksamkeit des Lasers in der Behandlung verbrannter Haut bereits zeigen. Allerdings bedienten diese Studien sich vielfach uneinheitlicher Methodik, beruhten auf nichtstandardisierten Lasereinstellungen oder vernachlässigten objektive, nichtinvasive Messmethoden zur Charakterisierung des Behandlungsergebnisses.

In der vorliegenden Studie wurde deshalb versucht im Rahmen eines kontrollierten Studiendesigns den Effekt einer fraktionierten CO₂-Laserbehandlung auf hypertrophe Verbrennungsnarben näher zu beschreiben. Hierzu wurden moderne nichtinvasive Messmethoden zur Evaluation der Oberflächenbeschaffenheit der Narbe (PRIMOS^{pico}), der Hautfestigkeit und –elastizität (Cutometer dual MPA 580) verwendet und durch populäre Fragebögen zur Evaluation von Narben (Vancouver Scar Scale und Patient and Observer Scar Assessment Scale) sowie der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index) ergänzt. Messungen fanden vor der Behandlung mit dem Laser statt, sowie einen, drei und sechs Monate nach der Behandlung. Gelasert wurde ein etwa 10cm mal 10cm großes Narbenareal, während ein möglichst identisches Narbenareal in gleicher Größe bestimmt und für den Zeitraum der Studie als unbehandeltes Kontrollareal beobachtet wurde.

Die Ergebnisse zeigten deutlich die Wirksamkeit der Behandlung. Im Rahmen des Beobachtungszeitraumes zeigten alle narbenspezifischen Fragebögen eine deutlich signifikante positive Entwicklung der Narbenparameter. Zudem gaben die Patienten im Rahmen des DLQI an zu Ende der Studie weniger starke Einschränkungen ihrer Lebensqualität durch ihre Narben zu empfinden.

Die objektiven Messmethoden, die für den kontrollierten Versuchsaufbau verwendet wurden, zeigten bei den Behandlungsarealen einen signifikanten Rückgang der Hautprofilunregelmäßigkeiten um 36%, während die Kontrolle keine signifikanten Veränderungen zeigte.

Die Hautfestigkeit nahm nach einer Behandlung im Rahmen der Studie um 30% ab.

Zusammengefasst konnte somit basierend auf den Fragebogenergebnissen eine deutliche Verbesserung der Narbenqualität nach nur einer Behandlung festgestellt werden. Bestätigt wird dies durch die objektiven Messungen. So zeigte sich die Haut deutlich weicher und auch eine Wirkung auf das Oberflächenrelief der Narben konnte nachgewiesen werden. In weiteren Studien wird nun gezeigt werden müssen, wie groß der kumulative Effekt mehrerer Behandlungen sein kann und wie diese Erkenntnisse zur Erstellung einer evidenzbasierten Therapieempfehlung beitragen können.

7. Literaturverzeichnis

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS. Verbrennung - Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer [Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=95698620&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=55410046].
2. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin. Verbrennungsstatistik 2014 <http://www.verbrennungsmedizin.de/> [Available from: <http://www.verbrennungsmedizin.de/pdf/verbrennungsstatistik-2014.pdf>].
3. Kolokythas P, Aust M. Verbrennungsverletzungen. Praxis der Plastischen Chirurgie: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 649-66.
4. Parvizi D, Giretzlehner M, Wurzer P, et al. BurnCase 3D software validation study: Burn size measurement accuracy and inter-rater reliability. Burns. 2016;42(2):329-35.
5. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. Ann Emerg Med. 1982;11(5):260-2.
6. Forster NA, Zingg M, Haile SR, et al. 30 years later--does the ABSI need revision? Burns. 2011;37(6):958-63.
7. Gangemi E, Gregori D, Berchialla P, et al. Epidemiology and risk factors for pathologic scarring after burn wounds. Archives of Facial Plastic Surgery. 2008;10(2):93-102.
8. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013;6:103-14.
9. Slemp AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. Curr Opin Pediatr. 2006;18(4):396-402.
10. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. Eur Surg Res. 2012;49(1):35-43.
11. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, et al. HYPERTROPHIC SCARS, KELOIDS, AND CONTRACTURES: The Cellular and Molecular Basis for Therapy. Surgical Clinics of North America. 1997;77(3):701-30.
12. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. Mol Med. 2011;17(1-2):113-25.

13. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS One*. 2011;6(7):e21245.
14. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825-31.
15. Nast A, Eming S, Fluhr J, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(10):747-62.
16. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):817-24.
17. Candy LH, Cecilia LT, Ping ZY. Effect of different pressure magnitudes on hypertrophic scar in a Chinese population. *Burns*. 2010;36(8):1234-41.
18. Engrav LH, Heimbach DM, Rivara FP, et al. 12-Year within-wound study of the effectiveness of custom pressure garment therapy. *Burns*. 2010;36(7):975-83.
19. Anzarut A, Olson J, Singh P, et al. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: a meta-analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2009;62(1):77-84.
20. Rhee SH, Koh SH, Lee DW, et al. Aesthetic effect of silicone gel on surgical scars in Asians. *J Craniofac Surg*. 2010;21(3):706-10.
21. Sakuraba M, Takahashi N, Akahoshi T, et al. Use of silicone gel sheets for prevention of keloid scars after median sternotomy. *Surg Today*. 2011;41(4):496-9.
22. Anthonissen M, Daly D, Janssens T, et al. The effects of conservative treatments on burn scars: A systematic review. *Burns*. 2016;42(3):508-18.
23. Friedstat JS, Hultman CS. Hypertrophic burn scar management: what does the evidence show? A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Plast Surg*. 2014;72(6):S198-201.
24. O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):Cd003826.
25. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):Cd003826.
26. Sahin MT, Inan S, Ozturkcan S, et al. Comparison of the effects of Contractubex(R) gel in an experimental model of scar formation in rats: an

immunohistochemical and ultrastructural study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(1):74-81.

27. Willital GH, Simon J. Efficacy of early initiation of a gel containing extractum cepae, heparin, and allantoin for scar treatment: an observational, noninterventional study of daily practice. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(1):38-42.

28. Hochman B, Locali RF, Matsuoka PK, et al. Intralesional triamcinolone acetonide for keloid treatment: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(4):705-9.

29. Nast A, Eming S, Fluhr J, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(10):747-62.

30. Yosipovitch G, Widijanti Sugeng M, Goon A, et al. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study. *J Dermatolog Treat*. 2001;12(2):87-90.

31. Roques C, Teot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008;7(3):137-45.

32. Hamrick M, Boswell W, Carney D. Successful treatment of earlobe keloids in the pediatric population. *J Pediatr Surg*. 2009;44(1):286-8.

33. Fredman R, Tenenhaus M. Cushing's syndrome after intralesional triamcinolone acetonide: a systematic review of the literature and multinational survey. *Burns*. 2013;39(4):549-57.

34. Meek CP. Successful microdermagrafting using the Meek-Wall microdermatome. *Am J Surg*. 1958;96(4):557-8.

35. Kamolz LP, Schintler M, Parvizi D, et al. The real expansion rate of meshers and micrografts: things we should keep in mind. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013;26(1):26-9.

36. Blome-Eberwein SA, Roarabaugh C, Gogal C, et al. Exploration of nonsurgical scar modification options: can the irregular surface of matured mesh graft scars be smoothed with microdermabrasion? *J Burn Care Res*. 2012;33(3):e133-40.

37. Helfmann J, Brodzinski T. Thermische Wirkungen. In: Berlien H-P, Müller GJ, editors. *Angewandte Lasermedizin*: ecomed-Storck GmbH; 2002.

38. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, et al. The Value of the Nd:YAG Laser for the Surgery of Lung Metastases in a Randomized Trial. *CHEST*. 1998;113(5):1402-7.

39. Stewart N, Lim AC, Lowe PM, et al. Lasers and laser-like devices: part one. *Australas J Dermatol*. 2013;54(3):173-83.

40. Bernstein EF, Brown DB, Kenkel J, et al. Residual thermal damage resulting from pulsed and scanned resurfacing lasers. *Dermatol Surg*. 1999;25(10):739-44.
41. Campolmi P, Bonan P, Cannarozzo G, et al. Highlights of thirty-year experience of CO₂ laser use at the Florence (Italy) department of dermatology. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:546528.
42. Hunzeker CM, Weiss ET, Geronemus RG. Fractionated CO₂ laser resurfacing: our experience with more than 2000 treatments. *Aesthet Surg J*. 2009;29(4):317-22.
43. Cervelli V, Gentile P, Spallone D, et al. Ultrapulsed fractional CO₂ laser for the treatment of post-traumatic and pathological scars. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(11):1328-31.
44. Dams SD, de Liefde-van Beest M, Nuijs AM, et al. Pulsed heat shocks enhance procollagen type I and procollagen type III expression in human dermal fibroblasts. *Skin Res Technol*. 2010;16(3):354-64.
45. El-Zawahry BM, Sobhi RM, Bassiouny DA, et al. Ablative CO fractional resurfacing in treatment of thermal burn scars: an open-label controlled clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(4):324-31.
46. Helbig D, Paasch U. Molecular changes during skin aging and wound healing after fractional ablative photothermolysis. *Skin Res Technol*. 2011;17(1):119-28.
47. Hultman CS, Friedstat JS, Edkins RE, et al. Laser resurfacing and remodeling of hypertrophic burn scars: the results of a large, prospective, before-after cohort study, with long-term follow-up. *Ann Surg*. 2014;260(3):519-29; discussion 29-32.
48. Majid I, Imran S. Efficacy and Safety of Fractional CO Laser Resurfacing in Non-hypertrophic Traumatic and Burn Scars. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015;8(3):159-64.
49. Ozog DM, Liu A, Chaffins ML, et al. Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):50-7.
50. Qu L, Liu A, Zhou L, et al. Clinical and molecular effects on mature burn scars after treatment with a fractional CO₂ laser. *Lasers Surg Med*. 2012;44(7):517-24.
51. Paasch U, Sonja G, Haedersdal M. Synergistic skin heat shock protein expression in response to combined laser treatment with a diode laser and ablative fractional lasers. *Int J Hyperthermia*. 2014;30(4):245-9.

52. Levi B, Ibrahim A, Mathews K, et al. The Use of CO2 Fractional Photothermolysis for the Treatment of Burn Scars. *J Burn Care Res.* 2016;37(2):106-14.
53. Ho D, Jagdeo J. Excellent Aesthetic and Functional Outcome After Fractionated Carbon Dioxide Laser Skin Graft Revision Surgery: Case Report and Review of Laser Skin Graft Revision Techniques. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(11):1285-8.
54. Krakowski AC, Goldenberg A, Eichenfield LF, et al. Ablative fractional laser resurfacing helps treat restrictive pediatric scar contractures. *Pediatrics.* 2014;134(6):e1700-5.
55. Tretti Clementoni M, R. Motta L, F. Pedrelli V, et al. Fraktionierte UltraPulse-CO2- Laserbehandlung schwerer Verbrennungsnarben: Wirkungen und Nebenwirkungen von Lasern, Blitzlampen und weiteren Energieträgern. In: Kautz G, editor. *Energie für die Haut: Springer Verlag GmbH*; 2018. p. 339-51.
56. Sullivan T, Smith J, Kermode J, et al. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil.* 1990;11(3):256-60.
57. Idriss N, Maibach HI. Scar assessment scales: a dermatologic overview. *Skin Res Technol.* 2009;15(1):1-5.
58. Tyack Z, Simons M, Spinks A, et al. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use. *Burns.* 2012;38(1):6-18.
59. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(7):1960-5; discussion 6-7.
60. van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, et al. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(2):514-22.
61. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
62. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, et al. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *British Journal of Dermatology.* 2008;159(5):997-1035.
63. Balci DD, Inandi T, Dogramaci CA, et al. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(8):688-92.
64. Kim DH, Li K, Seo SJ, et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci.* 2012;27(11):1327-32.

65. Shikiar R, Bresnahan BW, Stone SP, et al. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:53.
66. Takahashi N, Suzukamo Y, Nakamura M, et al. Japanese version of the Dermatology Life Quality Index: validity and reliability in patients with acne. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:46.
67. Reinholz M, Poetschke J, Schwaiger H, et al. The dermatology life quality index as a means to assess life quality in patients with different scar types. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2112-9.
68. de Menezes M, Rosati R, Ferrario VF, et al. Accuracy and reproducibility of a 3-dimensional stereophotogrammetric imaging system. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(9):2129-35.
69. Metzler P, Sun Y, Zemmann W, et al. Validity of the 3D VECTRA photogrammetric surface imaging system for cranio-maxillofacial anthropometric measurements. *Oral Maxillofac Surg*. 2013;18(3):297-304.
70. Othman SA, Ahmad R, Mericant AF, et al. Reproducibility of facial soft tissue landmarks on facial images captured on a 3D camera. *Aust Orthod J*. 2013;29(1):58-65.
71. Spanholtz TA, Leitsch S, Holzbach T, et al. [3-dimensional imaging systems: first experience in planning and documentation of plastic surgery procedures]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2012;44(4):234-9.
72. Poetschke J, Schwaiger H, Gauglitz GG. Current and Emerging Options for Documenting Scars and Evaluating Therapeutic Progress. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S25-S36.
73. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Comparison of Validated Assessment Scales and 3D digital fringe projection method to assess lifetime development of wrinkles in men. *Skin Res Technol*. 2014;20(1):30-6.
74. Prager W, Steinkraus V. A prospective, rater-blind, randomized comparison of the effectiveness and tolerability of Belotero (R) Basic versus Restylane (R) for correction of nasolabial folds. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):748-52.
75. Barolet D, Boucher A. Prophylactic low-level light therapy for the treatment of hypertrophic scars and keloids: a case series. *Lasers Surg Med*. 2010;42(6):597-601.
76. Chapas AM, Brightman L, Sukal S, et al. Successful treatment of acneiform scarring with CO2 ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med*. 2008;40(6):381-6.
77. Friedman PM, Skover GR, Payonk G, et al. Quantitative evaluation of nonablative laser technology. *Semin Cutan Med Surg*. 2002;21(4):266-73.

78. Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, et al. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):313-8.
79. Bloemen MC, van Gerven MS, van der Wal MB, et al. An objective device for measuring surface roughness of skin and scars. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(4):706-15.
80. Akhtar N, Zaman SU, Khan BA, et al. Calendula extract: effects on mechanical parameters of human skin. *Acta Pol Pharm*. 2011;68(5):693-701.
81. Ohshima H, Kinoshita S, Oyobikawa M, et al. Use of Cutometer area parameters in evaluating age-related changes in the skin elasticity of the cheek. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e238-42.
82. Gardien KL, Marck RE, Bloemen MC, et al. Outcome of Burns Treated with Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells: A Prospective Randomized Multicenter Intra-Patient Comparative Trial. *Cell Transplant*. 2016;25(3):437-48.
83. Held M, Rahmanian-Schwarz A, Rothenberger J, et al. Alteration of biomechanical properties of burned skin. *Burns*. 2015;41(4):789-95.
84. Draaijers LJ, Botman YA, Tempelman FR, et al. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns*. 2004;30(2):109-14.
85. Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, et al. Quantitative measurement of hypertrophic scar: interrater reliability and concurrent validity. *J Burn Care Res*. 2008;29(3):501-11.
86. Cho YS, Jeon JH, Hong A, et al. The effect of burn rehabilitation massage therapy on hypertrophic scar after burn: a randomized controlled trial. *Burns*. 2014;40(8):1513-20.
87. Grunewald S, Bodendorf M, Illes M, et al. In vivo wound healing and dermal matrix remodelling in response to fractional CO(2) laser intervention: clinicopathological correlation in non-facial skin. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(8):811-8.
88. Anderson RR, Donelan MB, Hivnor C, et al. Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: consensus report. *JAMA Dermatol*. 2014;150(2):187-93.
89. Vrijman C, van Drooge AM, Limpens J, et al. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):934-42.
90. Cabulon EA, Cardoso JR, Maciel SM, et al. Quality of life of individuals treated in an outpatient burn treatment centre: application of the BSHS-R. *Burns*. 2015;41(3):528-35.

91. Cakir U, Terzi R, Abaci F, et al. The prevalence of post-traumatic stress disorder in patients with burn injuries, and their quality of life. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2015;19(1):56-9.
92. Pfitzer B, Katona LJ, Lee SJ, et al. Three Years After Black Saturday: Long-Term Psychosocial Adjustment of Burns Patients As a Result of a Major Bushfire. *J Burn Care Res.* 2014;37(3):e244-53.
93. Trojahn C, Schario M, Dobos G, et al. Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults. *Skin Res Technol.* 2015;21(1):54-60.
94. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Mechanical properties of human skin in vivo: a comparative evaluation in 300 men and women. *Skin Res Technol.* 2014;20(2):127-35.
95. Fong SS, Hung LK, Cheng JC. The cutometer and ultrasonography in the assessment of postburn hypertrophic scar--a preliminary study. *Burns.* 1997;23 Suppl 1:S12-8.
96. Deng H, Li-Tsang CWP. Measurement of vascularity in the scar: A systematic review. *Burns.* 2018.
97. Poetschke J, Reinholz M, Schwaiger H, et al. DLQI and POSAS Scores in Keloid Patients. *Facial Plast Surg.* 2016;32(3):289-95.
98. Issler-Fisher AC, Fisher OM, Smialkowski AO, et al. Ablative fractional CO2 laser for burn scar reconstruction: An extensive subjective and objective short-term outcome analysis of a prospective treatment cohort. *Burns.* 2017;43(3):573-82.
99. Levi B, Ibrahim A, Mathews K, et al. The Use of CO2 Fractional Photothermolysis for the Treatment of Burn Scars. *J Burn Care Res.* 2015.
100. Jared Christophel J, Elm C, Endrizzi BT, et al. A randomized controlled trial of fractional laser therapy and dermabrasion for scar resurfacing. *Dermatol Surg.* 2012;38(4):595-602.
101. Karmisholt KE, Taudorf EH, Wulff CB, et al. Fractional CO2 laser treatment of caesarean section scars-A randomized controlled split-scar trial with long term follow-up assessment. *Lasers Surg Med.* 2017;49(2):189-97.
102. Gauglitz GG, Potschke J, Clementoni MT. [Therapy of scars with lasers]. *Hautarzt.* 2018;69(1):17-26.
103. Blome-Eberwein S, Gogal C, Weiss MJ, et al. Prospective Evaluation of Fractional CO2 Laser Treatment of Mature Burn Scars. *J Burn Care Res.* 2016;37(6):379-87.

104. Douglas H, Lynch J, Harms KA, et al. Carbon dioxide laser treatment in burn-related scarring: A prospective randomised controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(6):863-70.

8. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Frische Narbe mit sichtbarem Narbenerythem und stellenweise leichter Erhabenheit nach dorsalem Zugang zum linken Hüftgelenk..... 12

Abbildung 2: Verbrennungsnarbe am lateralen Hals mit deutlichem Erythem, hypertrophen Narbensträngen, sowie Kontrakturen, die bei Kopfdrehung bewegungseinschränkend wirken. Die Struktur des verwendeten Spalthauttransplantats ist aufgrund der hypertrophen Einheilung sicht- und spürbar erhaben. 14

Abbildung 3: Leistungsdichte-Pulsdauer Diagramm zur Illustration der Lasergewebewirkung, Quelle: Angewandte Lasermedizin, Hans-Peter Berlien und Gerhard J. Müller, ecomed-Storck GmbH, 1988, Loseblattsammlung, Kapitel I – 3.5 Thermische Wirkungen..... 22

Abbildung 4: Mikrothermale Behandlungszonen (rot) in schematischer Darstellung mit dazwischen verbleibenden, unberührten Hautinseln 25

Abbildung 5: Markierungen für das zu behandelnde und das zu beobachtende Narbenareal. Bei der hier abgebildeten Patientin wurde das proximale Hautareal beobachtet, das distale Areal wurde behandelt. 32

Abbildung 6: Eindringtiefe des Lumenis® Ultrapulse® im ScaarFX Modus in Abhängigkeit von der gewählten Energie (Quelle: Bedienungsanleitung Lumenis® Ultrapulse®) 34

Abbildung 7: Schematische Darstellung der Behandlungsschritte: Links: tief fraktioniert zur Stimulation der dermalen Umbauvorgänge, Mitte: oberflächlich fraktionierte, fokussierte Abtragung einzelner Narbenstränge, Rechts: generalisiertes oberflächliches, fraktioniertes Abtragen zur Glättung des gesamten Narbenareals 38

Abbildung 8: POSAS Patient Scale 42

Abbildung 9: POSAS Observer Scale 43

Abbildung 10: Dermatology Life Quality Index.....	44
Abbildung 11: PRIMOS Aufnahme, rechts das Foto, links die aus der Höheninformation erstellte farbkodierte Darstellung der periokulären Falten ...	48
Abbildung 12: Unterschiedliche Darstellungen eines Keloids durch PRIMOS Software. A) Digitale Fotoaufnahme, B) Darstellung eines Liniendiagramms zur Vermessung der Narbenhöhe und Breite an einer ausgewählten Position, C) farbkodiertes 2D Höhenbild, D) farbkodiertes 3D Höhenbild	48
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Messkurve (schwarz) des Cutometers. Entlang der Y-Achse wird die Auslenkung der Haut durch den Unterdruck angegeben, entlang der X-Achse die Entwicklung über die Zeit. 1 (rot) beschreibt die maximale Auslenkung durch Unterdruck und entspricht somit R0, 2 (blau) beschreibt die maximale Rückbildungsfähigkeit der Haut nach Ablassen des Unterdrucks. R2 entspricht 21.	51
Abbildung 14: Vancouver Scar Scale: Entwicklung der Gesamtpunktzahl im Laufe der Untersuchungstermine. Die Laserbehandlung erfolgte nach unmittelbar nach der Baselinemessung (0 Monate).....	54
Abbildung 15: Vancouver Scar Scale: Entwicklung der einzelnen Kategorien im Laufe der Untersuchungstermine. Die Laserbehandlung erfolgte nach unmittelbar nach der Baselinemessung (0 Monate).....	55
Abbildung 16: Overall Opinion und Gesamt Score beider POSAS Teile. Signifikanzen gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test.	57
Abbildung 17: Digitale Fotodokumentation (Fotofinder System) zur Abbildung der Veränderungen zwischen dem Ausgangsbefund (A) und dem Befund einen Monat nach der Behandlung (B). Das behandelte Areal befindet sich auf der linken Bildseite, das Kontrollareal auf der rechten.....	61
Abbildung 18: Vectra X3 Aufnahme des Behandlungsbefundes (rechte Brustseite der Patientin) und des Befundes des Kontrollareals (linke Brustseite) vor der Behandlung (A), einen Monate nach der Behandlung (B), drei Monate nach der Behandlung (C) und sechs Monate nach der Behandlung (D)	62

Abbildung 19: Smax, Vergleich der Entwicklung von Behandlungs- und Kontrollareal, Signifikanzen gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test. ..	63
Abbildung 20: Sz, Vergleich der Entwicklung von Behandlungs- und Kontrollareal, Signifikanzen gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test.	64
Abbildung 21: PRIMOS ^{pico} Höhenbild des Behandlungsareals eines Patienten. A = vor der Behandlung, B = 6 Monate nach der Behandlung. Gut sichtbare Glättung durch Höhenabnahme der Profilspitzen (weniger Gelb) und Reduktion der Profiltäler (weniger Dunkelblau/Schwarz).....	65
Abbildung 22: Regressionsanalyse zum Verlauf der PRIMOS Messwerte in Behandlungs- (Treatment) und Kontrollgruppe der Studie. Smax ist knapp nicht signifikant ($p = 0.08655$) und Sz ist nicht signifikant ($p = 0.1800$).....	66
Abbildung 23: Entwicklung des Cutometer Messwertes R0, Signifikanzen gemäß t-test	68
Abbildung 24: Entwicklung des Cutometer Messwertes R2, Signifikanzen gemäß t-test	68
Abbildung 25: Regressionsanalyse zum Verlauf der Cutometer Messwerte in Behandlungs- (Treatment) und Kontrollgruppe der Studie. R0 ist deutlich signifikant ($p = 0.006841$) und R2 ist nicht signifikant ($p = 0.4039$).	69

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienablauf	30
Tabelle 2: Epidemiologie des Patientenkollektivs	31
Tabelle 3: Pflegeplan	39
Tabelle 4: Vancouver Scar Scale	40
Tabelle 5: POSAS Patient Scale Ergebnisse, T1 = Vor der Behandlung, T2 = 1 Monat nach der Behandlung, T3 = 3 Monate nach der Behandlung, T4 = 6 Monate nach der Behandlung. T4-1 = Differenz zwischen erstem und letztem Wert, p-Wert gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test	56
Tabelle 6: POSAS Observer Scale Ergebnisse, T1 = Vor der Behandlung, T2 = 1 Monat nach der Behandlung, T3 = 3 Monate nach der Behandlung, T4 = 6 Monate nach der Behandlung. T4-1 = Differenz zwischen erstem und letztem Wert, p-Wert gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test	58
Tabelle 7: DLQI Scores (Mean \pm SD) der einzelnen Kategorien vor (T1) und 6 Monate nach der Behandlung (T4). P-Wert zur Veränderung gemäß paired T-test/Wilcoxon signed rank test.....	59
Tabelle 8: Punkteverteilung des DLQI und deren Aussage vor (T1) und 6 Monate nach der Behandlung (T4), insgesamt 10 Patienten.	60
Tabelle 9: Entwicklung der Cutometer Messwerte R0 und R2 für das Behandlungs- und das Kontrollareal. Absolute und prozentuale Entwicklung der Werte (R2 ist bereits ein prozentualer Wert, deshalb keine absolute Differenz), p-Wert gemäß unpaired T-test/Mann-Whitney test. T1 = Zu Studienbeginn, T4 = Zu Studienende	67

10. Veröffentlichung

Die vorliegende Arbeit wurde unter dem Titel

„Ultrapulsed fractional ablative carbon dioxide laser treatment of hypertrophic burn scars: evaluation of an in-patient controlled, standardized treatment approach.“

von den Autoren

Poetschke J, Dornseifer U, Clementoni MT, Reinholz M, Schwaiger H, Steckmeier S, Ruzicka T, Gauglitz GG

im Journal *Lasers in Medical Science* (IF 2017 = 1.949) im Juli 2017 (online 12. April 2017) veröffentlicht.